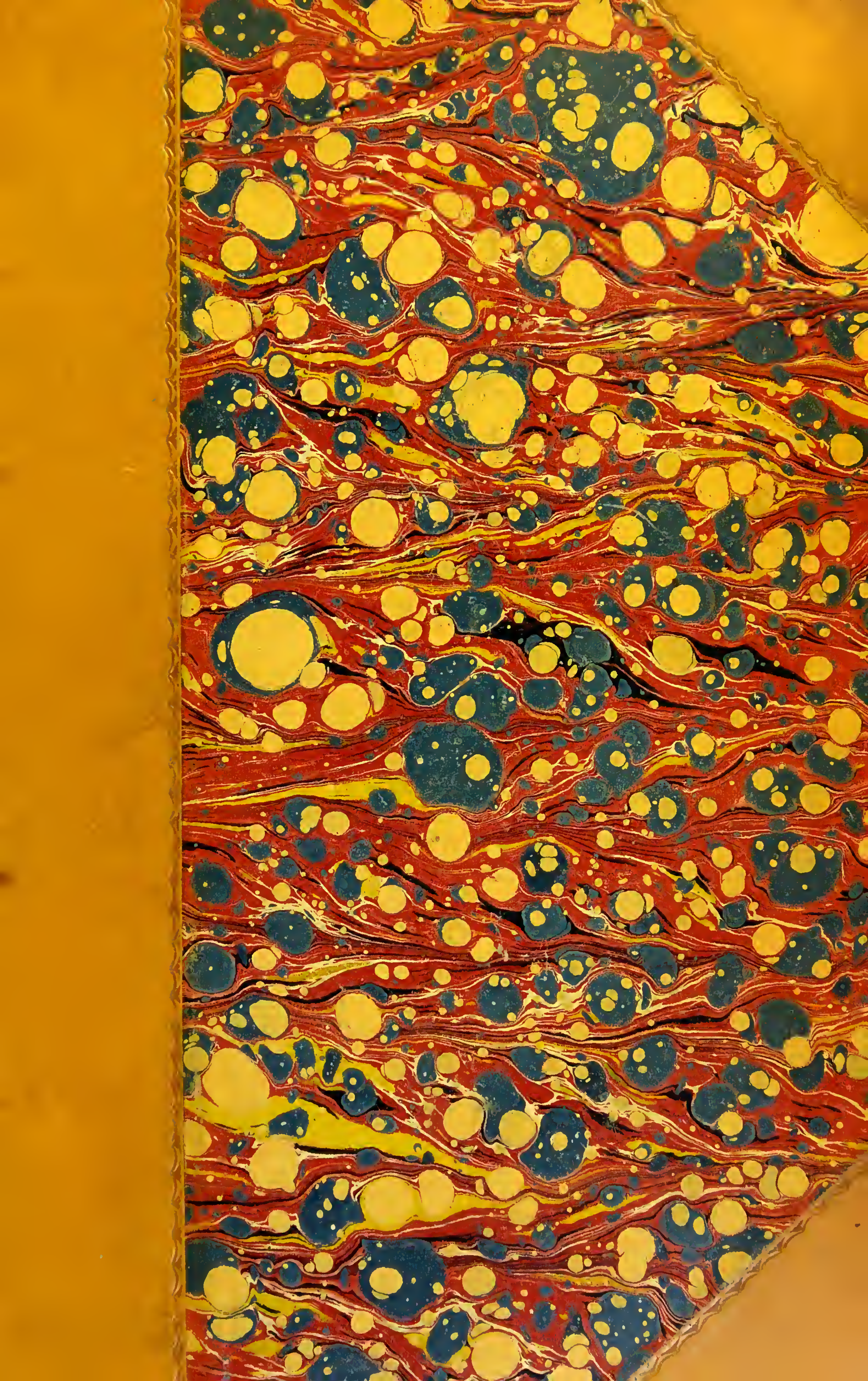


ANLEITUNG

ZUR

HARNANALYSE

FÜR

PRAKTISCHE ÄRZTE, STUDIRENDE UND CHEMIKER

MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG

DER

KLINISCHEN MEDICIN

VON

DR. W. F. LOEBISCH,
O. Ö. PROFESSOR DER MEDICIN. CHEMIE AN DER UNIVERSITÄT INNSBRUCK,
K. K. SANITÄTSRATH

DRITTE, DURCHAUS UMGEARBEITETE AUFLAGE

MIT 38 HOLZSCHNITTEN

WIEN UND LEIPZIG
URBAN & SCHWARZENBERG
1893

SEINEM

HOCHVEREHRTEN LEHRER UND FREUNDE

HERRN

K. K. HOFRATH UND OBER-SANITÄTSRATH

PROFESSOR Dr. ERNST LUDWIG

VORSTAND DES PATHOLOGISCH-CHEMISCHEN INSTITUTES IN WIEN

CORRESPONDIRENDES MITGLIED DER KAISERL. AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

LEBENSLÄNGLICHES MITGLIED DES HERRENHAUSES

GEWIDMET

VOM VERFASSER.

Vorwort

zur 2. Auflage.

Die chemische Analyse des Harnes führt nicht nur zur Kenntniss des wichtigsten Excretes des menschlichen Körpers, sie dient im Vereine mit der mikroskopischen Prüfung der Harnsedimente auch als hervorragendes Hilfsmittel der klinischen Diagnostik und überdies noch als werthvolles Instrument der Untersuchungstechnik, welches wir bisher zur Lösung zahlreicher Probleme der Physiologie, experimentellen Pathologie, der klinischen Medicin und Pharmakodynamik erfolgreich angewendet haben.

Ich habe mir daher schon bei der ersten Veröffentlichung der „Anleitung" die Aufgabe gestellt, die Methoden der qualitativen und quantitativen Prüfung der einzelnen Harnbestandtheile in möglichst nahem Zusammenhange mit den Ergebnissen darzustellen, welche auf den oben genannten Gebieten des medicinischen Wissens durch Uebung der Harnanalyse erreicht wurden; sowohl der Bildungsgang des Studirenden der Medicin, als die Bedürfnisse des klinischen Forschers schienen mir die angedeutete Gruppirung des reichlich vorhandenen Lehrmateriales zu bedingen, sie wurde von der Fachkritik als zweckmässig anerkannt und ich durfte daher auch bei der vorliegenden Bearbeitung der Harnanalyse an derselben festhalten. — — —

Innsbruck, im August 1881.

W. F. Loebisch.

Vorwort

zur 3. Auflage.

Auch bei Bearbeitung der vorliegenden Auflage der „Anleitung“ war ich bestrebt, den Fortschritten der Harnanalyse in analytischer und semiotischer Beziehung Rechnung zu tragen. Wenn das Werk trotz sachlicher Erweiterung nichtdestoweniger diesmal in geringerem Umfange erscheint, so ist dies eine Folge meines Strebens, die „Anleitung“ in erster Linie den Bedürfnissen des Studirenden der Medicin und des ausübenden Klinikers anzupassen. Demgemäss wurden die der klinischen Diagnose dienenden analytischen Nachweise und Bestimmungsmethoden, welche jeder Mediciner durch methodischen Unterricht in den hierfür eingerichteten medicinisch-chemischen Laboratorien erlernen soll, besonders ausführlich geschildert, während jene Untersuchungsmethoden, deren Ausführung eine höhere chemische Durchbildung voraussetzt, in jener kurzen Fassung mitgetheilt sind, welche dem geübten Chemiker als Vorschrift gerade ausreicht.

Die Abbildungen wurden wesentlich vermehrt. Ausser den schon in den früheren Auflagen dem Atlas der Harnsedimente von R. Ultzmann und K. B. Hoffmann entnommenen Figuren 13, 14, 32, 37, 38 wurde diesmal eine von Dr. Ipsen, vormaligem Assistenten des Institutes für gerichtliche Medicin an der Universität Innsbruck, nach eigenen Beobachtungen gezeichnete Darstellung der Spectren der Blutfarbstoffe neu aufgenommen, ferner mehrere Abbildungen nach v. Jaksch und je eine Abbildung nach Bizzozero und nach Knoll.

Möge dem Werke auch diesmal eine freundliche Beurtheilung zu Theil werden.

Innsbruck, im December 1892.

W. F. Loebisch.

INHALT.

B. Unorganische Verbindungen.

III. Abschnitt.

Anomale Harnbestandtheile.

IV. Abschnitt.

Zufällige Harnbestandtheile.

V. Abschnitt.

Die Sedimente des Harnes, Harnconcremente.

I. Organisirte Sedimente.

II. Unorganisirte Sedimente.

Einleitung.

Im Wege der Filtration und Diffusion unter gleichzeitiger Mitwirkung einer specifischen Zellenthätigkeit sondert die Niere den Harn ab, eine bei den Säugethieren flüssige Ausscheidung, durch welche sämmtliche lösliche Endproducte des Stoffwechsels und die löslichen Umwandlungsproducte aller Ingesta, welche die Blutbahn passirten, mit Ausnahme der gasförmigen nach Aussen gelangen. Demnach finden wir im normalen Harne die nach ihrer Menge und functionellen Bedeutung verschiedenen stickstoffhältigen Endproducte der Zersetzung stickstoffhältiger Nährstoffe und Gewebebestandtheile, ferner schwer oxydable stickstofffreie Reste des Zerfalles organischer Stoffe — wie die Oxalsäure und verschiedene Verbindungen aus der aromatischen Reihe — und schliesslich die zum Theil mit der Nahrung eingeführten, zum Theil bei dem oxydativen Zerfall der organischen Substanz im Körper entstehenden und frei werdenden anorganischen Verbindungen. Bei bestimmten pathologischen Vorgängen im Organismus sind im Harne Stoffe auffindbar, welche darin unter normalen Verhältnissen gar nicht oder nur in minimalen Mengen vorkommen; ferner kann man im Harne eine grosse Anzahl jener Stoffe, welche als Medicamente oder Gifte in den Organismus eingeführt wurden, insoferne sie auch die Blutbahn passirt haben und nicht zu gasförmigen Endproducten zerfallen sind, in mehr weniger veränderter Form wieder auffinden. Schliesslich sind im Harne auch pathogene Mikroben und Stoffwechselproducte derselben — Toxine —, welche nach aussen befördert werden, nachweisbar.

Die Abhängigkeit der Harnabsonderung von dem Blutdrucke und von der Integrität der Niere, der deutlich nachweisbare Zusammenhang der Zusammensetzung des Harnes mit der Ernährung, das Auftreten von anomalen Stoffen im Harne

bei verschiedenen Organerkrankungen und bei jenen Krankheiten, die man als Anomalien des Stoffwechsels auffasst, ebenso die Möglichkeit, durch das Auffinden von Formelementen im Sediment des Harnes Aufklärung über verschiedene pathologische Zustände des uropoëtischen Systems zu erlangen: erklären zur Genüge, dass die Erforschung der Zusammensetzung des Harnes eine der wichtigsten Aufgaben der Biochemie bildet und dass die Harnuntersuchung ein unentbehrliches Hilfsmittel der experimentellen Physiologie, Pathologie und Pharmakodynamik darstellt; sie begründen aber auch den hohen Werth der Harnuntersuchung als eines der unentbehrlichen Hilfsmittel der medicinischen Diagnostik für die frühzeitige und sichere Erkennung bestimmter Krankheitsformen, für die Beurtheilung bestimmter Stadien der Erkrankungen und für die Erkenntniss des jeweiligen Ernährungszustandes eines Individuums.

I. Abschnitt.

Allgemeine Eigenschaften des Harnes.

Die Eigenschaften, welche am Harne als Ganzes wahrnehmbar sind, werden als allgemeine Eigenschaften desselben bezeichnet. Man zählt hierher: Menge, specifisches Gewicht, Farbe, Durchsichtigkeit, Consistenz, Geruch und Reaction des Harnes.

§. 1. Die Harnmenge (Volum des Harnes). Das Messen des Harnes.

Die während einer bestimmten Zeitperiode abgesonderte Menge des Harnes dient als allgemeines Mass für die secretorische Thätigkeit der Niere. Da nun die Abhängigkeit der Harnausscheidung von der Integrität der Nieren und von sämmtlichen Factoren, welche den Blutdruck beeinflussen, wohl bekannt ist, so werden wir, wenn die während eines Zeitabschnittes entleerte Harnmenge grösser oder kleiner als die normale ist, uns stets darüber Rechenschaft geben müssen, ob die Abweichung im gegebenen Falle durch besondere äussere Einflüsse oder etwa durch krankhafte Zustände der Niere oder jener Organe, welche die Wasserabsonderung der Niere beeinflussen, bedingt wurde.

Die in 24 Stunden von einem erwachsenen gesunden Manne entleerte Menge des Harnes schwankt zwischen 1400—2000 Ccm. und ist bei Frauen im Allgemeinen um 200—300 Ccm. geringer als beim Manne.

Bei normaler Beschaffenheit der Niere und der Circulationsorgane wird die Harnmenge durch eine verminderte Wasserzufuhr, dann durch eine vermehrte Wasserabgabe von Seite der Haut und der Lunge verringert. So kann in Folge hoher Temperaturen, von Märschen bei grosser Hitze, von Arbeiten in erhitzten Räumen bei gleichzeitiger Enthaltung von Getränk, die tägliche Harnmenge auf 300—500 Ccm. herabsinken. Bei Kranken wird die Wasserausscheidung durch die Niere durch starke Schweisse, durch häufige Diarrhöen und Erbrechen herabgedrückt.

Es wird die Harnmenge bei normaler Function der Niere und der Kreislaufsorgane vermehrt: 1. durch jede Steigerung der Spannung im Gefässsysteme. Eine solche tritt ein: durch vermehrte Herzthätigkeit, durch den Genuss grosser Flüssigkeitsmengen, auch durch directe Wasserinjectionen in die Gefässe, durch die Verkleinerung des Gefässraumes (Contraction der Hautgefässe in Folge von Kälte, Erregung des vasomotorischen Centrums, Compression grosser Arterien).

Nicht immer steigt der Blutdruck gleich nach dem reichlichen Trinken, auch nimmt nach grossen Transfusionen die Harnmenge nicht alsogleich zu — dies wird der eigenthümlichen Function der Glomeruluszellen zugeschrieben. Doch findet dieses Verhalten in manchen Fällen schon in der Quellbarkeit der Gewebselemente, des Weiteren in den Druckverhältnissen des ganzen Gefässsystems, namentlich in der geringen Füllung der Arteria renalis seine Erklärung. Jemand, der auf einer Gebirgstour viel Wasser abgegeben hat, verträgt kurz darauf auffallend viel Getränk, bevor er wieder Harn entleert.

Die Harnmenge wird vermehrt: 2. durch den gesteigerten Uebergang von Substanzen mit hohem Löslichkeitscoefficienten — stickstoffhältige Endproducte des Stoffwechsels nach reichlicher Fleischnahrung, anorganische Salze, Zucker — aus dem Blut in den Harn; hierbei kann unter Umständen weit mehr Harn ausgeschieden werden als Getränk zugeführt wurde; 3. durch psychische Einflüsse — Freude, Angst — in Folge Einfluss der vasomotorischen Nerven; auch durch Reizung peripherer sensibler Nerven wird Drucksteigerung in den Nierenarterien und damit Polyurie erzeugt. 4. Die gesteigerte Harnausscheidung nach Verletzung des Bodens des 4. Ventrikels (Claude-Bernard's Diabetesstich) rührt davon her, dass daselbst das Centrum der Nierenvasomotoren liegt. Auch nach Reizung des auf der Oblongata liegenden Wurmlappens tritt Hydrurie auf (Eckhard).

Die harntreibende — diuretische — Wirkung gewisser Arzneimittel wird, wie die Versuche von J. Munk mit Kochsalz, Salpeter, Coffein und Traubenzucker an der überlebenden Niere lehren, durch die directe Reizwirkung dieser Stoffe auf die Secretionszellen der Niere — Drüsenzellen der Harncanälchen — hervorgebracht.

Die diuretische Wirkung der kohlensäurehältigen Getränke rührt nach Quincke davon her, dass die CO_2 die Resorption des Wassers im Magen und Darm befördert, demgemäss übertrifft dabei die ausgeschiedene Flüssigkeitsmenge keineswegs die eingeführte, nur die Harnsecretion wird in der nach der Aufnahme zunächst folgenden Stunde reichlicher als nach blossem Wasser. Nach Einathmung comprimirter Luft wurde ebenfalls Steigerung der Diurese beobachtet (Vivenot, Knauthe, Rosenstein). Nach A. Bum wirkt beim Hunde Massage der Hinterbeine die Harnsecretion steigernd, und zwar sei die Ursache hierfür in Stoffen zu suchen, die während der Massage aus der Musculatur durch die Venen in den Kreislauf gelangen.

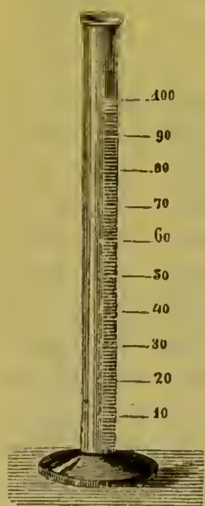
Sammeln und Messen des Harnes. Die Erfahrung, dass die Gesammtmenge der im Laufe eines Tages und einer Nacht — während 24 Stunden — zur Ausscheidung gelangenden Stoffwechselproducte in erster Linie vom Zustande der Gesammternährung abhängig ist, und dass andererseits die Concentration der zu einzelnen Tages- und Nachtzeiten entleerten Harnportionen wegen ihrer Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme, von der Herabminderung der

Secretion des Harnwassers im Schlafe und den oben erwähnten, die Nierensecretion beeinflussenden Momenten eine sehr wechselnde ist, führte dazu, bei Harnuntersuchungen, die den Zustand der Gesammternährung eines Individuums in's Auge fassen oder bei denen es sich darum handelt, die Menge eines normalen oder anomalen Harnbestandtheiles — Harnstoff, Harnsäure, Eiweiss, Zucker u. A. —, welche während einer Ernährungsphase zur Ausscheidung gelangt, kennen zu lernen, stets die während 24 aufeinander folgenden Stunden gesammelte Harnmenge zur Untersuchung zu benützen. Nur in jenen Fällen, wo man den Einfluss gewisser, während bestimmter Tageszeiten sich geltend machender Agentien — Bewegung, Nahrung, Medicamente u. A. — auf das qualitative oder quantitative Verhalten normaler oder anormaler Harnbestandtheile prüfen will, wird man die dem bestimmten Zeitabschnitte entsprechende Harnportion zur Prüfung verwenden.

Es wird der 24stündige Harn zweckmässig in folgender Weise gesammelt: Man lässt am Versuchstage Morgens um 8 Uhr — Zeit des Abscheidungsminimums — den Harn aus der Blase vollständig entleeren und schüttet ihn weg; die später entleerten Harnportionen einschliesslich der von 8 Uhr Morgens des nächsten Tages werden in einem vollkommen reinen Gefäss aufgesammelt und nach Bedarf einzeln oder am Schlusse der Beobachtungsperiode gemessen. Damit während des Stuhlganges keine Verluste an Harn eintreten, lässt man die Blase vor dem Stuhlgange entleeren oder besser den Harn während des Stuhlganges auffangen.

Das Aufsammeln des Urins von Säuglingen und kleinen Kindern bietet manche Schwierigkeiten. Martin und Ruge sammelten den Harn in Goldschlägerhautblättchen auf, die mittelst weicher Gummiringe um Scrotum und Penis befestigt wurden. Cruse benützte zu gleichem Zwecke Condoms aus feinem Gummi.

Fig. 1.



Zum Messen der 24stündigen Harnmenge dienen graduirte Messcylinder (Fig. 1), welche wenigstens 1000 Ccm. fassen und deren einzelner Theilstrich 10—20 Ccm. anzeigt. Diese Messgefässe sind entweder mit einem eingeriebenen Glasstöpsel verschliessbar, oder sie haben einen glatt geschliffenen oberen Rand, welcher durch eine mit Fett bestrichene Glasplatte vollkommen geschlossen werden kann; dies ist besonders zur Verhütung des Eindringens von Gährungserregern und zur Vermeidung von Verlusten durch Verdunstung des Harnwassers nothwendig. Um die Zersetzung des Harnes durch die Wärme hintanzuhalten, soll der aufgesammelte Harn an einem kühlen Ort aufbewahrt werden.

Durch Zusatz von 5 Ccm. Chloroform zu 1 Liter Harn wird dieser vor allen durch Mikroorganismen bedingten Zersetzungen geschützt (Salkowski).

Zum Abmessen kleinerer Harnmengen für Einzelbestimmungen dienen entweder graduirte Stehcylinder, die 100

bis 200 Ccm. fassen und deren jeder Theilstrich 1—2 Ccm. anzeigt oder Messkolben (Fig. 2), welche bis zu einer am Halse befindlichen Marke ein bestimmtes Flüssigkeitsvolumen (50—100—200 bis 250 Ccm.) fassen.

Will man genau gemessene Flüssigkeitsvolumina in andere Gefässe überleeren, so muss dies ohne Verlust geschehen. Zu dem Behufe wird, um die am Boden und an der Wand adhärirenden Flüssigkeitsreste nicht zu verlieren, das Messgefäss nach dem Entleeren mit Wasser oder einer anderen passenden Flüssigkeit mehrere Male nachgespült und die erhaltene Lösung der ursprünglichen Probe zugefügt.

Fig. 2.



Wird dem aufgesammelten Harne ein aliquoter Theil für die Untersuchung entnommen, so muss früher die ganze Flüssigkeitsmenge durchgeschüttelt werden, um eine gleichartige Mischung der Probe zu erzielen. Ein gleichzeitig vorhandenes Sediment kann je nach den Zwecken der Untersuchung entweder vernachlässigt werden oder muss durch Erwärmen oder durch passende Reagentien in Lösung gebracht werden.

Um bestimmte kleinere Volumina des Harnes aus einem Gefässe in ein anderes zu übertragen, bedient man sich Pipetten. Eine zweckmässige Form derselben, welche das Entnehmen von Flüssigkeit auch aus enghalsigen Flaschen gestattet, ist in Fig. 3 auf folgender Seite abgebildet. Für die Harnanalyse sind vorzugsweise solche in Anwendung, welche bis zu der bei *a* angebrachten Marke (s. die Abbildung) 1, 2, 5, 10, 20 Ccm. Inhalt haben. Man entnimmt mit der Pipette einem Gefässe die Flüssigkeit in der Weise, dass man das untere Ende der Pipette in die Flüssigkeit eintaucht und mit dem Munde am oberen Ende so lange ansaugt, bis die Flüssigkeit über der oberen Marke angelangt ist; nun wird die mit dem Daumen und Mittelfinger gehaltene Pipette mit dem Zeigefinger oben rasch geschlossen und aus der Flüssigkeit herausgehoben. Durch leises Lüften des Zeigefingers lässt man von der Flüssigkeit unten so lange abtropfen, bis der obere Rand derselben genau die Marke erreicht. Beim Uebertragen der Flüssigkeit aus der so gefüllten Pipette in ein Gefäss ist zu beachten, dass die Pipetten entweder „auf Ausfluss" oder „auf Abstrich" graduirt sind, d. h. man entleert im ersten Falle aus der richtig gefüllten Pipette so viel Flüssigkeit, als die Marke anzeigt, nur dann, wenn man ruhig abfliessen lässt; im zweiten Falle nur dann, wenn man auch den an der Spitze der Pipette hängen bleibenden Tropfen an die Innenwand des Gefässes, in welches die Flüssigkeit übertragen wird, abstreicht. Sehr zweckmässig sind die am unteren Ende mit zwei Marken, einer oberen *a* und einer unteren *b*, versehenen Pipetten (s. Fig. 3); bei diesen überträgt man die auf der Pipette angegebene Flüssigkeitsmenge, wenn man die Flüssigkeit von

der oberen Marke an so lange ausfliessen lässt, bis ihr Stand genau die untere Marke erreicht.

Ein sehr genaues Abmessen sowohl grösserer, als auch sehr kleiner Flüssigkeitsmengen, wie sie insbesondere bei den maassanalytischen Bestimmungen in Betracht kommen, ermöglicht die Burette. Eine der zweckmässigsten Formen derselben stellt die Glashahnburette (Fig. 4) dar. Sie besteht aus einer cylindrischen Glasröhre, auf welcher die Theilung auf $^1/_5$ oder $^1/_{10}$ Ccm. ausgeführt ist. Am unteren Ende der Röhre ist der Glashahn angebracht, durch entsprechende Regulirung desselben gelingt es, die Flüssigkeit im continuirlichen Strahle oder tropfenweise ausfliessen zu lassen.

Fig. 3.

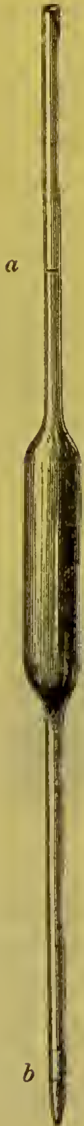
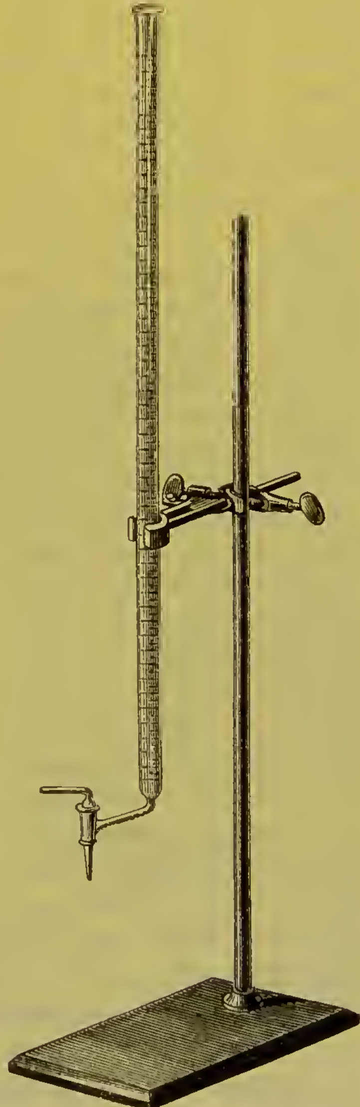


Fig. 4.

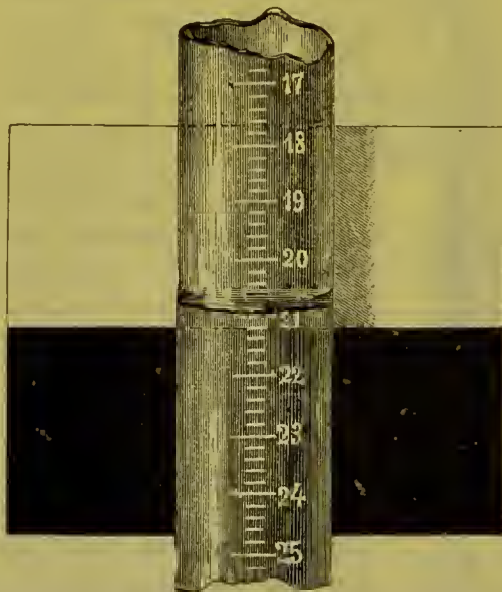


Ein richtiges Ablesen des Flüssigkeitsstandes in den Messgefässen verschiedener Art ist nur beim Einhalten bestimmter Regeln möglich. Es muss die Oberfläche der Flüssigkeit wagerecht stehen. Kleine Luftblasen auf der Flüssigkeitsoberfläche machen den Stand derselben ungenau, durch Abwarten oder Zerdrücken mit einem Glasstabe oder einem Federbarte wird man derselben ledig.

Findet sich eine durchsichtige Flüssigkeit in einer engen Glasröhre und ist die Adhäsion der Flüssigkeit zur Wand der Röhre grösser als die Cohäsion ihrer Theilchen, so bildet die Oberfläche der Flüssigkeit eine Krümmung, deren Concavität nach aufwärts gerichtet ist, und welche bei durchfallendem Lichte den Eindruck einer schmalen dunkeln Scheibe — Meniscus — macht. Es ist nun für das Ablesen des Standes der Flüssigkeitssäule nicht gleichgiltig, ob man bald den oberen, bald den unteren Rand der Scheibe oder die Mitte derselben mit dem Theilstriche der Messröhre zusammenhält; man liest daher jedesmal die untere Grenzlinie des

Meniscus, welche sich am sichersten mit genügender Schärfe bestimmen lässt, an der Theilungsmarke ab, was man am besten dadurch erreicht, dass man das Auge in eine Ebene mit dem unteren geraden Rande der dunklen Scheibe bringt. Da sich die obere Fläche der Flüssigkeitssäule in den Buretten (die gebräuchlichsten zeigen eine Lichtung von 12—17 Mm.) entsprechend dem Verhalten des einfallenden Lichtes in verschiedener Weise spiegelt, so ist die Ablesung des Standes nur unter bestimmten günstigen Verhältnissen mit genügender Schärfe ausführbar. Um diese zu sichern, empfiehlt Mohr das „Ablesen mit Reflex" mit Hilfe des Ablesepapiers. Man bereitet sich ein solches, indem man ein Stück schwarzes Glanzpapier auf ein anderes Stück recht weisses Zeichenpapier klebt. Führt man die Berührungsgrenze von Schwarz auf Weiss, das Schwarze unten, bis gegen 2—3 Mm. Entfernung von dem untersten Punkte der Oberfläche, so spiegelt sich diese tiefschwarz gegen den weissen Hintergrund und gestattet das schärfste Ablesen (s. Fig. 5). Es ist anzurathen, in ein solches Ablesepapier zwei Scheerenschnitte zu machen, es dann über die Burette zu streifen, wo es auf jeder Höhe derselben stehen bleibt und ein ruhiges Ablesen vermittelt.

Fig. 5.



Der ebenfalls zur Ermöglichung des scharfen Ablesens des Flüssigkeitsstandes in den Buretten construirte Erdmann'sche Schwimmer ist gleichsam ein kleines Aräometer, welches nur eine cirkelförmige Marke in der Mitte der Spindel hat. Der Schwimmer muss vertical stehen; beim Ablesen damit wird der Stand der Flüssigkeit gar nicht beachtet, sondern nur die ringförmige Marke, so zwar, dass man stets den Grad an der Burette abliest, welcher mit der oben genannten Marke zusammenfällt; es steht z. B. die Burette auf 0, wenn die ringförmige Marke bei 0 steht, obwohl die Flüssigkeit selbst ziemlich über 0 steht.

§. 2. Das specifische Gewicht des Harnes, fixer Rückstand desselben.

Das specifische Gewicht einer Flüssigkeit, welche, wie der Harn, verschiedene organische und anorganische Stoffe in wässeriger Lösung enthält, hängt von der Qualität und Menge der in einer solchen Flüssigkeit gelöst vorkommenden Stoffe ab.

Betrachten wir folgende Tabelle von J. Vogel, welche die Mittelzahlen der nach ihrer Menge wichtigsten Harnbestandtheile und des specifischen Gewichtes aus zahlreichen, an verschiedenen Individuen angestellten Beobachtungen wiedergibt:

	In 24 Stunden	
Harnmenge	1500	Ccm.
Specifisches Gewicht	1020	
Wasser	1440·00	Grm.
Feste Stoffe	60·00	„
Harnstoff	35·00	„
Harnsäure	0·75	„
Chlornatrium	16·5	„
Phosphorsäure	3·5	„
Schwefelsäure	2·0	„
Erdphosphate	1·2	„
Ammoniak	0·65	„
Freie Säure	3·0	„

so sehen wir, dass von den festen Stoffen des Harnes unter normalen Verhältnissen vornehmlich der Harnstoff und das Kochsalz es sind, welche die Höhe des specifischen Gewichtes beeinflussen, da von 60 Grm. festen Stoffen in der Tagesmenge des Urines der Harnstoff 35 Grm. und das Kochsalz 16·5 Grm. ausmachen; andererseits wird durch einen übermässig hohen Wassergehalt des Urines, da das specifische Gewicht des destillirten Wassers = 1000, das specifische Gewicht des Harnes immer mehr dieser Zahl genähert, also erniedrigt werden.

Bezeichnet man an einem Aräometer das specifische Gewicht des destillirten Wassers bei 16° C. mit 1000, dann gibt sich der Gehalt des Harnes an festen Substanzen durch Zahlen kund, welche an der ersten oder an der ersten und zweiten Stelle von rechts nach links auftreten. Beträgt also das specifische Gewicht eines Harnes 1018, so ist damit ausgedrückt, dass darin eine Menge fester Stoffe gelöst enthalten ist, welche bei einem Gewicht des Liters destillirten Wassers von 1000 Grm. das Gewicht desselben auf 1018 Grm. zu erhöhen vermag.

Das specifische Gewicht eines Harnes belehrt uns also zunächst ganz allgemein darüber, ob er mehr weniger reich an festen Stoffen ist, ob wir es mit einem gesättigten, concentrirten oder einem verdünnten, diluirten Harn zu thun haben. Schon unter normalen Verhältnissen zeigen wegen des Einflusses der Nahrungsaufnahme auf die Ausscheidung der Harnbestandtheile, ferner wegen der Wirkung jener Factoren, welche die Wasserausscheidung aus der Niere beeinflussen, die zu verschiedenen Tageszeiten entleerten Harnportionen ein verschiedenes specifisches Gewicht.

Das specifische Gewicht der zu verschiedenen Tageszeiten entleerten Harnportion schwankte bei einem gesunden jungen Manne, der nur Abends ½ Liter Bier trank, von 1012—1028, und zwar ergab das höchste spec. Gew. 1028 der nach dem Mittagstisch, 1012 der

in den ersten Nachtstunden, 1015 der in den frühen Morgenstunden, 1018 der nach dem Frühstück, 1020 der in den späten Nachmittagsstunden entleerte Harnantheil. Durch reichliches Wassertrinken kann das spec. Gew. des Harnes beim Gesunden leicht auf 1010—1006 herabgedrückt, durch Märsche oder starkes Schwitzen leicht auf 1030 bis 1035 gesteigert werden.

Wie uns das obige Schema eines normalen Harns belehrt, entspricht einer täglichen Harnmenge von 1500 Ccm. mit einem specifischen Gewichte von 1020 ein Gehalt von festen Stoffen, ein fixer Rückstand von 60 Grm., gleich 4%. Nehmen wir dieses Verhältniss zwischen Harnvolum, specifischem Gewicht und festen Bestandtheilen des Harnes als der Norm entsprechend an, so können wir jeden beliebigen Harn, dessen Harnvolum und specifisches Gewicht von der Norm differiren, durch Reduction des specifischen Gewichtes des beobachteten täglichen Harnvolums auf das specifische Gewicht des als normal angenommenen täglichen Harnvolums von 1500 Ccm. mit dem Harn von normaler Zusammensetzung vergleichbar machen, indem nunmehr beide Harne nur im specifischen Gewichte von einander abweichen. Diese Reduction wird ausgeführt, indem man das beobachtete Tagesvolum des Harnes mit der dritten und vierten Stelle des specifischen Gewichtes desselben multiplicirt, das Product durch 1500 dividirt und zu dem erhaltenen Quotienten 1000 hinzuzählt.

Man hätte z. B. 2500 Ccm. Harn, dessen spec. Gewicht 1012 beträgt, dann ist das auf die mittlere normale Harnmenge von 1500 Ccm. reducirte specifische Gewicht dieses Harns

$$\frac{2500 \times 12}{1500} + 1000 = 1020,$$

d. h. das specifische Gewicht 1012 von 2500 Ccm. Harn entspricht dem spec. Gew. 1020 einer Harnmenge von 1500 Ccm., demgemäss einem Harne, in welchem die Menge der festen Bestandtheile die Norm erreicht.

Ein anderes Mal beobachten wir 750 Ccm. Harn mit einem spec. Gew. 1014

$$\frac{750 \times 14}{1500} + 1000 = 1007,$$

wir finden durch die Reduction des specifischen Gewichtes dieser Harnmenge auf das des als normal angenommenen täglichen Harnvolums, dass der fixe Rückstand dem einer normalen Harnmenge mit dem geringen spec. Gew. von 1007 entspricht.

Die Menge der festen Substanzen im Harn wird in diesem Falle nur wenig mehr als $^1/_3$ der normalen ausmachen.

Nachdem, wie erwähnt, das spec. Gew. 1020 bei einem täglichen Harnvolum von 1500 Ccm. einem Gehalte von 60 Grm. festen Bestandtheilen entspricht, so kann man, da bei gleichem Harnvolum die Menge der fixen Bestandtheile dem specifischen

Gewichte direct proportional ist, aus dem auf das Normalvolum reducirten specifischen Gewicht eines beliebigen Harnes nach einer einfachen Proportion auch die Menge der darin enthaltenen festen Bestandtheile berechnen. Entspricht das spec. Gew. 1020 des Normalvolums 60 Grm. fixen Bestandtheilen, dann entspricht das spec. Gew. 1007 des Normalvolums

$$20 : 60 = 7 : x = \frac{60 \times 7}{20} = 21 \text{ Grm.}$$

fixen Bestandtheilen.

In der ärztlichen Praxis wird zur approximativen Berechnung des fixen Rückstandes eines Harnes aus seinem specifischen Gewicht häufig auch ein anderes Verfahren geübt, welches sich wegen seiner leichten Ausführbarkeit eingebürgert hat.

Multiplicirt man nämlich die dritte und vierte Stelle des specifischen Gewichtes eines Harnes, von rechts nach links gerechnet mit bestimmten, empirisch gefundenen Coëfficienten, z. B. mit dem von Trapp angegebenen = 2, oder mit dem von Häser angegebenen = 2·33, oder mit den vom Verfasser benützten = 2·2, so erhält man ein Product, welches annähernd die Menge der festen Bestandtheile in 1000 Ccm. des beobachteten Harnes in Grammen angibt.

Angenommen, es wurde das specifische Gewicht des Harnes zu 1017 gefunden, dann wird bei Benützung von Trapp's Coëfficienten das Product von 17 × 2 = 34 die Menge der festen Bestandtheile in 1000 Theilen dieses Harnes in Grammen angeben. Bei Benützung des Häser'schen Coëfficienten würden wir 17 × 2·33 = 39 71 Grm. festen Rückstand für die gleiche Harnmenge erhalten. Aus der Zahl, welche die Menge der festen Bestandtheile in 1000 Ccm. Harn anzeigt, findet man dann den in der 24stündigen Harnmenge enthaltenen festen Rückstand durch eine einfache Proportion.

Es sei die 24stündige Harnmenge einer an Diabetes insipidus leidenden Frau 6·5 Liter = 6500 Ccm., das specifische Gewicht des Harnes beträgt 1003; wie gross ist die Menge der fixen Bestandtheile, welche von dieser Frau in 24 Stunden ausgeschieden wird?

Wir haben 3 × 2 = 6, also 6 Grm. in 1000 Ccm. Harn, daher

$$1000 : 6 = 6500 : x$$

$$x = \frac{6500 \cdot 6}{1000} = 39.$$

Die betreffende Frau würde also im Harn von 24 Stunden 39 Grm. feste Bestandtheile ausscheiden.

Für den Harn ganz kleiner Kinder haben Martin und Ruge zur Berechnung der fixen Bestandtheile den Coëfficienten 1·66 empfohlen.

Da die nach ihrer Menge wichtigsten Harnbestandtheile, Harnstoff und Kochsalz, ein sehr verschiedenes Eigengewicht haben, das specifische Gewicht des Harnes überdies auch durch

anomale Harnbestandtheile — Eiweiss, Zucker — bedeutend beeinflusst werden kann, so haben die beiden eben geschilderten Methoden der Berechnung des festen Rückstandes des Harnes aus dem specifischen Gewichte und dem Volum der 24stündigen Harnmenge nur einen approximativen Werth. Jedoch selbst diese approximative Angabe lässt sich für die semiotische Bedeutung der Harnfixa ausreichend verwerthen, wenn wir im gegebenen Falle an alle Factoren denken, welche das specifische Gewicht und das Volum des Harnes, mit einem Wort die Menge des fixen Rückstandes desselben in einer bestimmten Richtung beeinflussen können.

Als oberster Grundsatz für die semiotische Verwerthung des fixen Rückstandes im Harn kommt die biochemische Thatsache in Betracht, dass in allen Lebensaltern unter gleichbleibenden Verhältnissen der Ernährung, also im gesunden Organismus, die Menge der Ausscheidungsproducte des 24stündigen Harnes nur in sehr geringen Grenzen schwankt. Demgemäss wird eine namhafte Aenderung des fixen Rückstandes — eine zu grosse oder zu geringe Menge desselben im 24stündigen Harne — auf anomale Ernährungszustände des Organismus zurückzuführen sein. Ein hohes specifisches Gewicht von 1030 bis 1035 gleichzeitig mit abnorm grossen Harnmengen bis zu 6000 Ccm., also einen berechneten fixen Rückstand von 360 bis 420 Grm., treffen wir in hochgradigen Fällen von Diabetes mellitus an, weil hier zugleich mit der Ausscheidung grosser Mengen von Traubenzucker die grosser Mengen von Wasser einhergeht. In Fällen von Zuckerharnruhr, in denen die Harnmenge nicht so bedeutend vermehrt ist, wird das specifische Gewicht des Harnes durch den Gehalt von Traubenzucker bis auf 1038—1040 gesteigert.

Beim Diabetes insipidus werden häufig enorme Harnmengen, 6—8 Liter, entleert, dabei zeigt derselbe ein spec. Gew. von 1002 bis 1004, so dass bei Berechnung des fixen Rückstandes sich eine Verminderung gegenüber dem des normalen Harnes ergibt. Der im Beginn der fieberhaften acuten Krankheiten entleerte Harn — der sogenannte Fieberharn — zeigt bei verminderter Tagesmenge zumeist ein hohes specifisches Gewicht bis 1035; die Berechnung ergibt einen über die Norm vermehrten fixen Rückstand, und man spricht in diesem Falle von einem hochgestellten, concentrirten Harn. Concentrirte Harne ohne Vermehrung des fixen Rückstandes werden nach starken Schweissen, nach Diarrhöen oder nach heftigem Erbrechen beobachtet. In beiden letzteren Fällen wird der fixe Rückstand häufig sogar abnehmen. Bei längerer Dauer des Fiebers wird trotz des hohen specifischen Gewichtes der einzelnen Harnportionen das auf die normale Harnmenge reducirte specifische Gewicht meistens ein geringes sein, indem trotz des erhöhten Eiweisszerfalles im Fieber in Folge verminderter Nahrungsaufnahme auch durch Wegfall des durch sein hohes Eigengewicht das specifische Gewicht so sehr beeinflussenden Kochsalzes (s. Chloride) die Menge des festen Rückstandes herabgemindert wird.

Einen verminderten fixen Rückstand, also ein niederes specifisches Gewicht bei einem geringen Harnvolum, findet man: 1. bei Wassersuchten. Bald geht mit jener Anomalie des Organismus, welche den Hydrops bedingt, eine mangelhafte Ernährung einher, bei welcher der Stoffwechsel darniederliegt; bald sind es Texturveränderungen der Niere, welche die vollkommene Ausscheidung der normalen Harnbestandtheile hindern; ein anderes Mal sind es Störungen der Kreislaufsorgane, welche die Druckverhältnisse in dem secretorischen Apparate der Niere in der Weise beeinflussen, dass mit der veränderten Qualität des Secretes (Albuminurie) eine Verminderung in der Ausscheidung der functionell und auch numerisch wichtigen Harnbestandtheile (Harnstoff und Chlornatrium) einhergeht. 2. während des Verlaufes von fieberlosen chronischen Krankheiten (granulirte Leber, Dyscrasien u. s. w.), welche mit bedeutender Abmagerung, Darniederliegen des Stoffwechsels einhergehen, und 3. gegen das tödtliche Ende der acuten und chronischen Krankheiten, nachdem die Grösse des Stoffumsatzes durch den Krankheitsprocess immer mehr und mehr verringert wurde.

Ein vermindertes specifisches Gewicht, gleichzeitig mit bedeutend vermehrtem Harnvolum, so dass hierbei der fixe Rückstand keine Verminderung erfährt — Polyuria simplex —, kommt bei verschiedenen pathologischen Zuständen als Symptom vor, zumal bei nervösen Zuständen, bei chronischen Reizungszuständen im uropoëtischen System, z. B. der Niere, bei Cystitis, bei Urethritis. Eine temporäre Polyurie wird manchmal bei Tumoren und recenten Traumen des Gehirnes, bei epileptischen Anfällen, bei plötzlicher Abkühlung beobachtet. Bei der nach nervösen Einflüssen nur vorübergehend auftretenden Steigerung der Harnsecretion wird die Urina spastica mit vermindertem fixen Rückstand entleert.

Bestimmung des specifischen Gewichtes.

a) Mit dem Aräometer. Zur Bestimmung des specifischen Gewichtes im Harn dient ein sorgfältig gearbeitetes Aräometer mit genügend langer Spindel (das Urometer), welches die in Figur 6 abgebildete Form zeigt. Es ist in der Weise graduirt, dass es bei mittlerer Zimmertemperatur (16° C.) in destillirtem Wasser bis auf 1000 einsinkt, und weiter bis 1010, 1020, 1030 bis 1040, wenn eine Flüssigkeit die betreffende Dichte zeigt. Die Zwischenräume sind in zehn gleiche Theile getheilt, damit das Schwanken des specifischen Gewichtes um ein Tausendstel genau abgelesen werden kann. Will man eine Bestimmung ausführen, so füllt man den zu prüfenden Harn in einen Messcylinder von 5 Cm. Weite und 20 Cm. Höhe; steht nur wenig Harn zu Gebote, so kann man einen 50 Ccm. fassenden Stehcylinder nehmen. Man taucht das Aräometer langsam in das nur bis 5—10 Cm. unter dem oberen Rande gefüllte Messgefäss ein und wartet, bis sich das Instrument eingespielt hat. Das Aräometer muss frei in der

Flüssigkeit schwimmen und darf die Wand des Gefässes nicht berühren. Nun liest man den Theilstrich ab, welcher die Grenze bezeichnet, wo die Spindel die Flüssigkeit schneidet. Auch hier muss das Auge mit dem Flüssigkeitsrande in eine Ebene gebracht werden und der Theilstrich am unteren Rande des Meniscus abgelesen werden. Das Niveau des Harnes im Gefässe darf nicht von Schaumblasen bedeckt sein, diese können leicht mit Filterpapier entfernt werden. Ist das Aräometer fettig an der Oberfläche, so hängen sich Luftblasen an den eingetauchten Theil und heben es; Wassertropfen, die an dem das Niveau überragenden Theile haften, drücken es hinab. Das Instrument soll daher vor der Anwendung mit einem trockenen Tuche rein gewischt werden.

Fig. 6.



Da das Aräometer, wie schon oben angegeben, für eine bestimmte Temperatur (16° C.) geaicht ist, so ist die Bestimmung des specifischen Gewichtes des Harnes nur dann richtig, wenn sie bei dieser Temperatur ausgeführt wird. Genauere Urometer sind daher an ihrem Schwimmkörper mit einem Thermometer versehen, an welchem die Temperatur, bei welcher das Instrument graduirt wurde, durch einen rothen Strich bezeichnet ist. Ist die Temperatur des zu untersuchenden Harnes höher als dies der rothe Strich angibt, so muss man für drei höhere Temperaturgrade ungefähr einen Aräometergrad zuzählen; andererseits wird man für je 3 Temperaturgrade unter dem rothen Strich einen Grad von dem am Aräometer abgelesenen Werth abziehen.

Im Falle die Harnmenge so spärlich ist, dass sie ein Messgefäss, in welchem man mit dem Aräometer die Bestimmung fehlerfrei vornehmen könnte, nicht füllt, dann verdünnt man den Harn auf sein mehrfaches Volum und multiplicirt die Zahl des specifischen Gewichtes, welche in den Decimalstellen erscheint, mit der Zahl der durch die Verdünnung erhaltenen Volumina. Wenn man z. B. zu einem Volum Harn (50 Ccm.) zweimal so viel Wasser (100 Ccm.) zugesetzt hat, also das dreifache Volum der früheren Harnmenge erhalten hat (150 Ccm.) und nun das spec. Gew. 1·006 findet, dann hat man $6 \times 3 = 18$, 1018 als wirkliches specifisches Gewicht.

b) Mit dem Pycnometer. Die Bestimmung des specifischen Gewichtes einer Flüssigkeit mittelst Pycnometer bedarf der Mithilfe einer chemischen Wage. Bekanntlich erfährt man das specifische Gewicht irgend einer Flüssigkeit, also auch des Harnes, wenn man das absolute Gewicht eines bei einer bestimmten Temperatur gemessenen Volums der Flüssigkeit durch das absolute Gewicht des gleichen Volums von destillirtem Wasser derselben Temperatur dividirt. Die erforderlichen Wägungen werden im Pycnometer ausgeführt. Es ist

dies ein leichtes Gläschen, das 10—20 Ccm. Flüssigkeit fasst, und welches durch eine eingeschliffene Röhre geschlossen wird, deren Lichtung capillär ist. Bei genaueren Pycnometern trägt die Röhre ein kleines Thermometer und kann durch eine Klappe geschlossen werden.

Zur Bestimmung des specifischen Gewichtes im Pycnometer wird das trockene Gläschen zuerst leer gewogen und das Gewicht desselben notirt. Hierauf wird dasselbe mit ausgekochtem destillirtem Wasser, dessen Temperatur bekannt, gefüllt, rasch das eingeriebene Capillarrohr auf das Fläschchen in der Weise aufgesetzt, dass kein Luftbläschen sichtbar wird, von aussen mit Leinwand abgetrocknet und nun zum zweiten Male gewogen. Es ist zweckmässig, diese beiden Wägungen schon zu einer Zeit vorzunehmen, wo man dieselben noch nicht braucht und sich die Zahlen ein für allemal zu notiren; man ist dadurch in die Lage versetzt, die Wägungen im Gebrauchsfalle rascher ausführen zu können, was wegen der Verdunstung des Wassers aus dem Capillarrohre von Wichtigkeit ist.

Um nun das specifische Gewicht eines Harnes zu bestimmen, wird das Wasser aus dem Pycnometer nach der zweiten Wägung ausgegossen, das Fläschchen gut ausgetrocknet und mit dem zu bestimmenden Harne einigemale ausgespült, schliesslich mit demselben gefüllt, das Fläschchen an der Oberfläche abgetrocknet, das Capillarrohr unter der oben erwähnten Cautele eingesetzt und bei Ablesung der Temperatur gewogen. Zieht man von dem gefundenen Gewichte das des leeren Pycnometers ab, so erhält man das Gewicht des mit dem Wasser gleichen Volumens Harn.

1.	Pycnometer + Wasser bei 16°.	14·5568
	Pycnometer leer	3·8206
	Gewicht des Volum Wasser . .	10·7362
2.	Pycnometer + Harn bei 16° .	14·7715
	Pycnometer leer	3·8206
	Gewicht des Volum Harn . . .	10·9509

daher 10·9509 : 10·7362 = 1·0199 das specifische Gewicht des Harns.

Es kann vorkommen, dass die Wägungen des Pycnometers mit Wasser und mit dem zu untersuchenden Harne bei verschiedenen Temperaturen ausgeführt wurden. Um in einem solchen Falle die Gewichte der das Pycnometer füllenden Flüssigkeiten mit einander vergleichen zu können, ist das Gewicht des Wassers im Pycnometer entsprechend der Temperatur, bei der das Gewicht des Harnes bestimmt wurde, zu corrigiren. Doch ist man wohl meistens in der Lage, die Temperatur des Harnes auf jenen Grad abzukühlen, bei welchem das Wasser im Pycnometer gewogen wurde.

Das absolute Gewicht (P) einer Harnmenge erfährt man, wenn man das Volum (V) und das spec. Gewicht (D) derselben mit einander multiplicirt. $P = V \times D$.

Da, wie oben gezeigt, in einem bestimmten Harnvolum die Bestimmung des specifischen Gewichtes des Harnes mittelst Aräometer zur Berechnung des fixen Rückstandes für klinische Zwecke vollkommen ausreicht, so wird die directe Bestimmung des Trockenrückstandes eines Harns nur mehr selten ausgeführt.

Dieselbe lässt sich am einfachsten nach einer Methode ausführen, welche auch bei der Bestimmung des Trockenrückstandes mancher anderer organischer Flüssigkeiten anwendbar ist und daher hier erwähnt zu werden verdient. Man misst mit der Pipette 5 Ccm. Harn ab und lässt ihn in ein vorher gewogenes, etwas ausgeglühten Seesand enthaltendes, flaches Porcellan- oder Glasschälchen fliessen, bringt dasselbe unter die Glocke der Luftpumpe über concentrirte Schwefelsäure und lässt 24 Stunden im Vacuum stehen. Nach dieser Zeit ist alles Wasser der Harnprobe an die Schwefelsäure übergetreten; man wägt, erneuert die Schwefelsäure, lässt weitere 24 Stunden im Vacuum stehen und wägt wieder. Zeigt sich bei der zweiten Wägung keine nennenswerthe Gewichtsabnahme gegen die frühere, dann ist die Bestimmung beendet, sonst wird das Trocknen so lange fortgesetzt, bis im Vacuum keine Gewichtsabnahme mehr eintritt.

Die früher übliche Methode der Bestimmung des Trockenrückstandes mittelst Eindampfens des Harnes am Wasserbade ist ungenau wegen der Zersetzungen, die der Harn dabei erfährt. Dampft man normalen, sauer reagirenden Harn bei der Temperatur des Wasserbades ab oder erhitzt man denselben bis zu einer 100° C. nahen Temperatur, so tritt, wie schon Lehmann bemerkte, bald eine Entwicklung von Ammoniak auf; nichtsdestoweniger bleibt der Rückstand sauer. Die Erscheinung rührt daher, dass das im normal saueren Harn nie fehlende saure phosphorsaure Natron zersetzend auf den Harnstoff einwirkt, den es zum Theil in Kohlensäure und Ammoniak zerlegt. Letzteres vereinigt sich mit dem phosphorsauren Natron zu einem leicht zerlegbaren Doppelsalze, zu phosphorsaurem Natron-Ammon, dessen Zersetzung bei 100° C. die Quelle der Ammoniakabgabe bildet. Dieser Verlust lässt sich jedoch vermeiden, wenn man nach Neubauer's Vorschlag das Abdampfen und Trocknen bei 100° C. in einem Apparate ausführt, der ein Auffangen und nachheriges Bestimmen des entbundenen Ammoniaks gestattet.

§. 3. Die Farbe des Harnes.

Die Farbe des normalen Harnes ist ein mehr weniger gesättigtes Gelb, dessen Intensität im Allgemeinen von der jeweiligen Concentration desselben abhängt. Zum Theil ist die Farbe des Harnes auch individuell; es gibt Leute, deren Urin bei gleicher Concentration viel dunkler ist, als der anderer. Ob die Färbung des normalen Harns von einem oder mehreren Farbstoffen herrührt, ist bis jetzt noch nicht entschieden. Der Umstand, dass der normale, sauer reagirende Harn beim Stehen an der Luft nachdunkelt, führt zur Annahme, dass er ein Chromogen enthält, welches durch Oxydation einen Harnfarbstoff liefert (s. Farbstoffe des Harnes). Für das Vorkommen nur eines Farbstoffes im normalen Harn spricht der Umstand, dass man die verschiedenen Farbennuancen eines solchen von hellgelb bis zum dunkeln rothgelb an einem und demselben Harn

wahrnehmen kann, je nachdem man ihn im durchfallenden Lichte in dünner oder hinreichend dicker Schicht betrachtet.

Um die Farbentöne der Harne — blassgelb, hellgelb, gelb, rothgelb, gelbroth, braunroth — beim Vergleiche mehrerer Harne richtig beurtheilen zu können, ist es zweckmässig, dieselben bei durchfallendem Licht stets in gleich dicker Schichte, z. B. in einem Bechergläschen von 4—6 Cm. Weite, zu beobachten. Trübe Harne sind vor der Prüfung zu filtriren. Rothgelb bis braunroth gefärbte Harne werden, da dieselben stets ein bedeutendes specifisches Gewicht zeigen, als hochgestellte bezeichnet.

Wenn auch, wie oben angedeutet, die Färbung des Harnes mit der Concentration desselben parallel geht, so dass die Harne mit steigendem specifischen Gewicht dunkler gelb, mit fallendem immer lichter werden, so ist in manchen Fällen, namentlich bei Leberkrankheiten, neben dieser relativen Vermehrung des Harnfarbstoffes auch eine absolute Zunahme desselben nachweisbar. Im letzteren Falle kann man den hochgestellten Harn durch Verdünnen mit Wasser wohl auf die normale Harnfarbe bringen, jedoch gelingt dies erst durch eine viel stärkere Verdünnung als bis auf das normale Harnvolum. Zeigt der Harn nach dem Verdünnen eine etwas andere Nuance wie normaler Harn, so wird dies entweder vom Vorkommen eines fremden Harnfarbstoffes oder von der einseitigen Vermehrung eines der normalen Harnfarbstoffe (Urobilin) herrühren (Salkowski).

Bis jetzt ist weder erwiesen, dass Jaffé's Urobilin (s. d.) der normale Farbstoff des Harns, noch dass dasselbe in jedem normalen Harn enthalten ist. Thatsächlich stimmt das Spectrum des normalen Harns mit dem des Urobilins nicht überein (Vierordt). Andererseits können die chemischen und optischen Verschiedenheiten der aus dem normalen Harn abgeschiedenen Pigmente dadurch bedingt sein, dass einzelne Forscher verschiedene Oxydationsstufen eines und desselben Chromogens aus dem Harn isolirten (s. Farbstoffe des Harnes).

Von anomalen Farbstoffen freier Harn wird vollständig entfärbt: 1. durch Digeriren mit einer hinreichenden Menge frisch ausgeglühter wirksamer Knochen- oder Blutkohle; 2. durch Ausfällen mit Bleiessig oder Kalkmilch; auch beim Fällen mit Bleizucker wird ein grosser Theil des Farbstoffes mitgerissen. Digerirt man Harn mit Zink und Salzsäure, so wird durch die reducirende Wirkung des nascenten Wasserstoffes die Farbe desselben bedeutend blässer, ohne jedoch, wie bei der Behandlung mit Kohle oder mit Bleiessig, wasserhell zu werden; der durch Reductionsmittel entfärbte Harn dunkelt beim Stehen an der Luft nur wenig nach, auch kann durch Oxydationsmittel die ursprüngliche Färbung des Harns nicht wieder hergestellt werden.

Alkalisch reagirende Harne erscheinen selbst in dicken Schichten hell, wachsgelb, manchmal grünlichgelb, so dass Praktiker die alkalische Reaction des Harnes häufig schon aus dessen eigenthümlicher Färbung erschliessen.

Blassgelb ist der Harn in allen Fällen, wo die Wassermenge des Harns bedeutend vermehrt ist, bei den verschiedenen

Formen des Diabetes, beim Diabetes mellitus zugleich mit hohem specifischen Gewichte; ferner ist er blassgelb bei normaler Wassermenge in Folge Abnahme der normalen Pigmentmenge, z. B. bei Anämischen. Der bei Neurosen gelassene Harn — Urina spastica — ist oft ganz farblos; andererseits wird nach Ablauf von tonischen und clonischen Krämpfen meist ein ziemlich hochgestellter Harn entleert, der sich beim Abkühlen durch die Ausscheidung von ziegelroth gefärbten Uraten trübt.

Die blasse Färbung des Harnes eines Kranken lässt mit Sicherheit das Vorhandensein eines acuten fieberhaften Processes ausschliessen.

Von dunkelgelber bis braunrother Farbe sind die hochgestellten Harne bei Fiebernden, aber auch bei Gesunden nach reichlichen Mahlzeiten, nach Märschen mit starker Schweissabsonderung und wenig Getränke.

Die abnorme Färbung des Harns ist entweder *a)* durch pathologische Zustände oder *b)* durch Uebergang medicamentöser Stoffe in den Harn bedingt.

Ad *a)* beobachtet man:

1. milchig weisse und gelbliche Harne, undurchsichtig und nicht klar filtrirbar bei Chylurie;

2. burgunderrothfarbige Harne bei hochgradiger Urobilinurie, beim Auftreten von Hämatoporphyrin im Harn;

3. röthliche Harne, sie deuten auf einen Gehalt an Blut oder gelöstem Hämoglobin; ziegelrothe Harne häufig mit ziegelrothem Sediment bei acuten Krankheiten;

4. gelbgrüne bis gelbbraune Harne, durch die Gegenwart von Gallenfarbstoff bedingt;

5. dunkelbraune bis nahezu schwarze Harne durch den Gehalt an verändertem Blutfarbstoff (Methämoglobin) oder anderen dunkelfärbigen Pigmenten bedingt: bei Nierenblutung, bei Malariacachexie, bei Melanose, seltener bei chronischer Tuberculose (Senator, Siegfried Pollak) und bei Virchow's Ochronose (Hansemann);

6. eine schmutzig bläuliche Färbung, an der Oberfläche des Harnes erzeugt durch Ausscheidung von Indigo in Form eines dunkelblauen Häutchens oder am Boden des Gefässes durch die im Sedimente befindlichen Indigokryställchen.

Ad *b)* wird der Harn gesättigt goldgelb und bei alkalischer Reaction roth durch den innerlichen Gebrauch von Senna, Rhabarber oder Santonin; er wird gelbroth bis blutroth nach Einnahme von Antipyrin, grünlichgelb oder grünlichschwarz nach Einnahme von Thallin, braun bis braunschwarz nach innerlichem und äusserlichem Gebrauch von Carbolsäure. von Resorcin und von Naphthalin.

Der in den ersten Lebensstunden gelassene Harn ist wie der fötale farblos, die Athmung scheint aber die Bildung des Harnfarbstoffes zu begünstigen, so dass schon das Secret der ersten Lebenstage eine stärkere Färbung annimmt, umsomehr, als es nur in geringer Menge gebildet wird. Mit zunehmendem Milch-

genuss — vom 6.—8. Tage an — nimmt die Färbung wieder ab. Der Kinderharn ist im Allgemeinen entschieden blässer als der Harn in der späteren Lebenszeit.

Das grünliche Aussehen diluirter Harne beruht häufig auf Trübung derselben durch Formelemente oder Fäulnissorganismen; es ist eine Erscheinung optischer Natur und gehört in die Kategorie „der Farben trüber Medien" (Salkowski).

In manchen Harnen tritt beim Stehen an der Luft nach 3 bis 12 Stunden eine Braunfärbung auf, welche sich von der Oberfläche langsam nach abwärts erstreckt. Diese Dunkelfärbung tritt im „Carbolharn" (pag. 105), auch bei der sogenannten Alkaptonurie (pag. 115) auf, wie überhaupt in allen Harnen, in denen phenolartige Körper direct oder als Spaltungsproducte ätherartiger Verbindungen vorkommen; auch in Harnen, welche nur das Chromogen des Melanin, aber noch nicht das Pigment selbst enthalten, ist die eben geschilderte Erscheinung wahrnehmbar.

Eine quantitative Bestimmung des Harnfarbstoffes versuchte Vierordt mittelst der Spectrophotometrie. Man kann durch diese optische Methode in jenen Säften, deren Farbstoffe bisher noch nicht isolirt dargestellt werden konnten, wenigstens den relativen Farbstoffgehalt bestimmen. Die Harnfarbstoffe zeigen die Eigenthümlichkeit, dass sie die blauen und violetten Theile des Spectrums stark absorbiren, hingegen die rothen Strahlen in besonders geringem Grade, daher auch die rothgelbe Färbung des Harnes. Man beobachtet den absorbirten Lichtstrahlen entsprechende dunkle Verticalfelder im Absorptionsspectrum und eine gewisse Menge in der Region des Roth übrigbleibender Lichtstrahlen. Durch die Messung dieser Lichtstrahlen erfährt man die Concentration der färbenden Flüssigkeit.

§. 4. Durchsichtigkeit, Consistenz und Geruch des Harnes.

Der normale, frisch gelassene Harn ist meistens klar, nur der kurze Zeit nach einer Mahlzeit entleerte Harn erscheint hie und da weniger durchsichtig (Urina chylosa der Alten), der normale Harn zeigt auch schwache Fluorescenzerscheinungen. In den meisten normalen Harnen scheiden sich nach einigen Stunden Stehens in der oberen Hälfte des Glases lockere, mehr weniger rundliche Wölkchen — Nubecula — aus, welche allmälig auf den Boden des Gefässes niedersinken. Diese Wölkchen bestehen aus Blasenschleim, unter dem Mikroskop findet man darin structurlose Bänder, vereinzelte Plattenepithelien der Blase und der Urethra, auch vereinzelte rundliche granulirte lymphoide Zellen, die als „Schleimkörperchen" angesprochen werden. In den Harnen Fiebernder tritt nach dem Abkühlen häufig eine Trübung auf, welche immer mehr zunimmt, bis schliesslich die Trübung in Form eines Niederschlages — Sediment — niederfällt und der darüber stehende Harn wieder zum Theil oder ganz durchsichtig und klar wird.

Alle Sedimente des Harnes, ob diese aus der Harnflüssigkeit selbst sich abscheiden oder als Formelemente aus dem uropoëtischen Systeme herausgeschwemmt wurden, bedingen eine mehr weniger beträchtliche Trübung des Harnes, bevor sie nicht

sämmtlich am Boden des Gefässes abgelagert sind. Die Untersuchung des Sedimentes bildet einen sehr wichtigen Theil der klinischen Uroskopie (s. V. Abschnitt).

Sowohl zur qualitativen als zur quantitativen Prüfung des Harnes auf bestimmte Stoffe ist es unumgänglich nothwendig, ganz klare Proben zu verwenden. Man trennt den Harn von den darin suspendirten Theilen durch das Filtriren.

Zeigt der Harn nach zwei-, selbst dreimaliger Filtration noch immer eine zumeist schillernde Färbung, welche weder durch Erwärmen, noch durch Säurezusatz zu beseitigen ist, dann ist dieselbe durch die Gegenwart von sehr zahlreichen Bacillen bedingt (s. Bacterien im Harn).

Befindet sich ein Theil jener Substanz, welche quantitativ bestimmt werden soll, im Sediment des Harns, z. B. Harnsäure in sauer reagirendem Harne oder der an Erdalkalien gebundene Antheil der Phosphorsäure im alkalischen Harn, dann muss die betreffende Substanz zur Ausführung der Bestimmung durch ein bestimmtes Volum eines passenden Reagens wieder in Lösung gebracht werden.

Ueber die Consistenz des Harnes ist nur Weniges zu bemerken. Der normale Harn stellt eine leicht bewegliche Flüssigkeit dar, er bildet beim Schütteln einen Schaum, welcher in der Ruhe bald wieder verschwindet; nur im eiweisshältigen Harne verliert sich der feinblasige Schaum erst nach längerer Zeit. Zuckerhältige und viel Blasenschleim enthaltende Harne sind weniger leicht beweglich. Alkalischer Harn, der Eiter enthält, wird wegen Bildung von Alkalialbuminat dickflüssig, bei grösseren Mengen von Eiweissstoffen auch gallertig. Der Harn bei Chylurie besitzt häufig eine gallertartige Beschaffenheit, wobei er geronnener Milch gleicht.

Um beim Uebergiessen des Harnes aus einem Gefäss in das andere das Schäumen zu vermeiden, ist es zweckmässig, die Mündung des vollen Gefässes an die Wand des leeren knapp anzulegen, und dann den Harn langsam abfliessen zu lassen.

Der Geruch des frisch entleerten normalen Harnes des Menschen ist nicht unangenehm und erinnert etwas an den verdünnter Fleischbrühe; bei weiterem Stehen entwickelt sich ohne nachweisbare Aenderung der Reaction ein anderer eigenthümlicher Geruch. Ueber die flüchtigen Stoffe, welche den eigenthümlichen Geruch des Harns vom Menschen und verschiedener Thierspecies bedingen, ist noch Nichts bekannt. Bei der ammoniakalischen Gährung des Harns (pag. 28) vereinigt sich der Geruch des durch Zersetzung von Harnstoff freiwerdenden Ammoniaks mit dem von flüchtigen Zersetzungsproducten anderer Harnbestandtheile zu jenem eigenthümlichen Geruche, den man als „urinös" bezeichnet. Bei jauchiger Cystitis ist den flüchtigen Riechstoffen des widerlich riechenden Harnes neben Ammoniak auch Schwefelwasserstoff beigemengt.

Ein *fäculenter* Geruch tritt in Harnen auf, welche Eiter und Blut enthalten, insbesondere bei parenchymatöser Cystitis und ähnlichen, das Gefüge der Blasenwand lockernden Processen. Säuert man solche Harne mit Mineralsäuren an, so entwickeln sich sehr übelriechende Körper saurer Natur, nur zum Theil aus flüchtigen Fettsäuren bestehend.

Einen eigenthümlichen Geruch zeigt der Harn nach Aufnahme gewisser Stoffe durch die Lunge oder den Magen. Durch Einathmen oder innerlichen Gebrauch von Terpentin erhält der Urin einen intensiven Veilchengeruch. Nach innerlichem Gebrauch von Copaiva- oder Tolubalsam, Cubeben und Safran riecht der Harn angenehm würzig. Besonders widerlich riecht der Harn nach Genuss von Knoblauch und Spargel. *Nencki* wies im Harn nach Spargelgenuss *Methylmercaptan* nach und betrachtet dieses als Ursache des charakteristischen Geruches des Spargelharns.

Nur wenig intensiv ist der Geruch des Harnes in allen Fällen von Polyurie. Die hochgestellten Harne, welche während des Fieberstadiums acuter Krankheiten, insbesondere auch beim acuten Gelenkrheumatismus, entleert werden, riechen eigenthümlich scharf.

§. 5. Die Reaction des Harnes.

Der bei gemischter Kost entleerte Harn des Menschen reagirt in der Regel *sauer*, nur vorübergehend auch neutral, selbst alkalisch; die Niere sondert also aus dem alkalisch reagirenden Blutplasma ein saures Secret ab. Durch diese Function trägt die Niere zur Aufrechthaltung der chemischen Zusammensetzung des Blutes bei, dessen vitale Functionen nur bei einer *bestimmten*, wenn auch sehr geringen Menge von Alkalescenz vor sich gehen.

Die Säuren, welche im Thierorganismus entstehen, sind theils Producte der oxydativen Spaltung der *Eiweisskörper*, der *Nucleine* und der *Lecithine*, so die aus dem Schwefel der Eiweissmolecüle herrührende Schwefelsäure und die beim Zerfall der beiden letzteren frei werdende Phosphorsäure, theils sind sie schwer verbrennliche Endproducte des Stoffwechsels, wie die aromatischen Aethersäuren, die Hippursäure, die Oxalsäure, Essigsäure.

Bei den Pflanzenfressern, in deren Blutplasma die mit der Nahrung reichlich eingeführten pflanzensauren Alkalien zu kohlensauren Alkalien verbrennen, reicht die Menge der letzteren im Blutplasma nicht nur hin, die oben genannten Säuren zu neutralisiren, sondern es bleibt noch ein Ueberschuss von kohlensauren Alkalien darin, welcher ebenfalls durch die Niere aus dem Blutplasma entführt wird und in dessen Folge der Harn der Pflanzenfresser in der Regel alkalisch reagirt. Bei dem bei

gemischter Kost, noch mehr bei dem mit vorwiegender Fleischnahrung sich ernährenden Menschen reicht hingegen die Menge der im Blutplasma vorkommenden kohlensauren Alkalien keineswegs hin, die beim oxydativen Zerfall der Nähr- und Gewebsstoffe entstehenden Säuren zu sättigen, in dem entleerten Harn überwiegt die Menge der Säureäquivalente gegenüber der der Basenäquivalente. — der Harn reagirt sauer.

Die Abhängigkeit der Reaction des Harnes von der Qualität der Nahrung ist durch zahlreiche Erfahrungen erwiesen. Auch der Harn der Pflanzenfresser nimmt eine saure Reaction an, wenn es gelingt, sie mit Fleisch oder mit den eiweiss- und phosphorreichen Cerealien oder Leguminosen zu ernähren, oder wenn man sie hungern lässt, wobei sie auf Kosten ihrer eigenen Körpersubstanz leben. Andererseits beobachtet man, dass der Mensch einen alkalisch reagirenden Harn entleert, wenn er eine an kohlensauren Alkalien reiche Pflanzenkost, wie z. B. Kartoffel oder Beerenfrüchte, geniesst, oder wenn er durch Aufnahme von viel pflanzensauren Alkalien oder von Carbonaten der fixen Alkalien (letztere häufig als Bestandtheil von Mineralwässern) die Alkalescenz des Blutplasmas bis zu einem Ueberschuss vermehrt. Dies kann unter pathologischen Verhältnissen auch bei der Resorption alkalischer Transsudate stattfinden. Ist jedoch dieser Ueberschuss an Alkalicarbonat durch den Harn entfernt, so wird derselbe wieder sauer reagirend.

Die Abhängigkeit der sauren Reaction des Harnes vom Vorhandensein einer bestimmten Menge der im Organismus entstehenden Säuren zeigt sich deutlich darin, dass, wenn Säure an anderer Stelle des Körpers gebunden oder auf einem anderen Wege als durch die Niere ausgeschieden wird, hierdurch auch die Acidität des Harns eine Abnahme erfährt.

So erfährt die Acidität des Harnes eine deutliche Abnahme zur Zeit der Magenverdauung, wenn behufs Peptonisirung der Eiweisskörper die Magenschleimhaut grössere Mengen Salzsäure absondert; nach grösseren Mahlzeiten kann hierdurch temporär sogar alkalische Reaction des Harnes auftreten. In Fällen von hartnäckigem Erbrechen sauren Magensaftes oder Speisebreies, auch durch starkes Schwitzen wird die Acidität des Harnes vermindert.

Es wurde Jahre lang die Frage erörtert, ob die sauere Reaction des Harnes von einer freien Säure oder von der Gegenwart saurer Salze herrührt. Nach älteren Untersuchungen schien es, dass die Summe der Basenäquivalente (Kalium, Natrium, Ammoniak, Erdalkalien, Kreatinin u. A.) grösser ist, als zur Sättigung der im Harn vorkommenden anorganischen Säuren (Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure) nöthig ist, jedoch nicht hinreicht, um auch die darin vorkommenden organischen Säuren (Harnsäure, Hippursäure, Aetherschwefelsäuren, aromatische Oxysäuren, Ameisensäure, Essigsäure) zu sättigen. Man war früher der An-

sicht, dass zunächst die stärkeren anorganischen Säuren ihre Affinitäten geltend machen und sich mit den Basen zu Salzen vereinigen, so dass die etwaige freie Säure des Harns schliesslich eine der organischen Säuren sein müsste. Für diese Annahme sprach scheinbar, dass beim Stehen des sauren Harnes sich nach einiger Zeit Harnsäure abscheidet, und dass sauer reagirender Harn beim Schütteln mit Aether an diesen Hippursäure oder Milchsäure abgibt. Jedoch die Möglichkeit, aus einer Lösung von mehreren Salzen und Säuren durch Veränderung der äusseren Bedingungen (Krystallisation, Anwendung bestimmter Lösungsmittel) eine bestimmte Säure oder ein bestimmtes Salz abzuscheiden, kann nicht als Beweis dafür gelten, dass jene Säure im freien Zustande oder jenes Salz gerade als solches in Lösung war. Wir wissen vielmehr, dass in einer Flüssigkeit, in welcher mehrere Säuren und Basen gelöst sind, nach dem Gesetze der chemischen Massenwirkung jede Säure, unabhängig von ihrer Natur als organische oder anorganische Säure, nach Massgabe ihrer Menge sich auf alle Basen vertheilt. Versetzt man die Lösung einer oder mehrerer neutraler unorganischer Salze mit einer organischen Säure bis zur deutlich saueren Reaction, so wird hierdurch eine der zugesetzten organischen Säure äquivalente Menge der Mineralsäuren in Freiheit gesetzt. Es kann sich daher an der saueren Reaction des Harns sowohl eine geringe Menge irgend einer der im Harne vorkommenden Säuren als das sauere Salz einer der im Harne vorhandenen mehrbasischen Säuren betheiligen. Demnach darf man mit Liebig die sauere Reaction des Harns von dem Vorherrschen der saueren phosphorsauren Alkalien, beziehungsweise des Mononatriumphosphats, $Na H_2 PO_4$, im Harne herleiten.

Der Versuch, der Liebig zu dieser Annahme führte, ist folgender. Kocht man die im Wasser schwer lösliche Harnsäure in einer Eprouvette mit alkalisch reagirendem Dinatriumphosphat ($Na_2 H PO_4$), so wird bald darauf deutliche sauere Reaction nachweisbar, indem saueres harnsaueres Natron entstanden ist und das Dinatriumphosphat durch Abgabe von Natrium in sauer reagirendes Mononatriumphosphat ($Na H_2 PO_4$) umgewandelt wurde.

Löst man in einer Flüssigkeit Dinatriumphosphat ($Na_2 H PO_4$), so reagirt sie gegen Lackmus alkalisch, die Lösung des Mononatriumphosphats ($Na H_2 PO_4$) reagirt jedoch sauer. Befinden sich diese beiden Salze in einer Flüssigkeit in Lösung, so vermag sich die Alkalescenz des einen Salzes mit der Acidität des anderen nicht abzusättigen; in einer solchen Flüssigkeit wird empfindliches, rothes Lackmuspapier seine Farbe nach blau hin, blaues Lackmuspapier seine Farbe nach roth hin verändern. Diese Flüssigkeit reagirt also zu gleicher Zeit alkalisch und sauer; man bezeichnet deshalb diese Reaction als amphotere. Auch der Harn zeigt manchmal wegen des gleichzeitigen Vorkommens von Mono- und Dinatriumphosphat darin die amphotere Reaction.

Die Menge an Alkali, deren es bedarf, um die Säure des Harns abzustumpfen, ist für die 24stündige Harnmenge 2 bis 4 Grm. Oxalsäure oder 1·15—2·3 Grm. Chlorwasserstoffsäure äquivalent (s. Bestimmung des Säuregrades des Harnes). Die obere Grenze dieser Säuremenge des Harnes wird kaum je überschritten, selbst dann nicht, wenn man dem Organismus grössere Mengen freier Mineralsäuren oder im Thierkörper nicht oxydirbare organische Säuren zuführt; es muss daher dem Organismus die Fähigkeit zukommen, in Fällen abnormer Säurezufuhr auch grössere Säuremengen als die, welche bei der Oxydation der Gewebebestandtheile entstehen, im Blute zu neutralisiren.

Versuche an Hunden (Schmiedeberg) und an Menschen (Hallervorden) lehren nun, dass, wenn in die Blutbahn dieser vom Magen aus grössere Mengen Säure eingeführt werden, zum Zwecke der Neutralisation der Säure in den Geweben aus dem Eiweiss Ammoniak abgespalten wird und es erscheint im Harne eine der eingeführten Säure entsprechende Menge von Ammoniumsalzen, jedoch die sauere Reaction des Harnes hat keine Steigerung erfahren. Dieses Verhalten des menschlichen Organismus ist von grossem praktischen Interesse, indem es uns darüber belehrt, dass alle unsere therapeutischen Bemühungen, durch Einfuhr freier Säuren die Acidität des Harnes zu steigern, vergebliche sind. Das Maximum der Acidität des menschlichen Harnes wird durch reichliche Fleischkost erreicht.

Wird ein von der Niere sauer secernirter Harn durch alkalische Harngährung in der Blase zersetzt, so wird man die durch diese Zersetzung bedingte Alkalescenz am sichersten dadurch rückgängig machen, dass man die Ursachen derselben an Ort und Stelle — also in der Blase selbst — durch medicamentöse Ausspülungen oder durch innerlich dargereichte Mittel, welche ihre antibacterielle Wirkung in der Blase entfalten, wegräumt. Dass es andererseits leicht gelingt, durch innerliche Darreichung von pflanzensauren oder kohlensauren fixen Alkalien die Reaction des saueren Harnes in eine alkalische umzuwandeln, ist schon pag. 22 dargethan worden.

Den Pflanzenfressern geht die Fähigkeit, Ammoniak oder fixe Alkalien aus dem Eiweiss abzuspalten, um damit einen Ueberschuss von Säure im Blute zu neutralisiren, ab; sie gehen bei Säurezufuhr, demgemäss auch schon bei blosser Fleischnahrung zu Grunde (Salkowski).

Auch durch bedeutende Muskelarbeit soll die Acidität des Harnes eine Steigerung erfahren, doch haben die bisherigen Versuche kein entscheidendes Resultat ergeben. Möglich, dass, wo die gesteigerte Muskelarbeit mit reichlicher Schweissabsonderung einhergeht, die Acidität des Harnes nicht zunimmt. Auch die Milchdiät und reichliches Wassertrinken sollen die Acidität des Harnes vermehren.

Es gibt auch Menschen, die bei vollkommen normalem Befinden und bei Fleischkost stets einen alkalischen Harn absondern. Ob in diesen Fällen eine Secretionsneurose oder eine Stoffwechselanomalie die Ursache darstellt, ist noch nicht bekannt.

Man prüft die Reaction des Harnes am zweckmässigsten mittelst eines Lackmuspapieres, welches eine schwach violette Färbung hat; dasselbe wird durch Säuren deutlich roth, durch Alkalien stärker blau gefärbt und ist, da der violette Farbenton die Grenze beider Reactionen bezeichnet, äusserst empfindlich.

Bestimmung der Acidität des Harnes.

Bis vor Kurzem wurde die Acidität des Harnes titrimetrisch in der üblichen Weise so bestimmt, dass man zu einer Harnprobe von bekanntem Volum von einer titrirten Alkalilösung so lange zutropfen liess, bis die Harnprobe rothes Lackmuspapier violett färbte. Da man keine freie Säure des Harns kennt, so wurde, um alle Versuche auf ein vergleichbares Resultat zu reduciren, die Menge des verbrauchten Alkalis in äquivalente Mengen von Oxalsäure oder Salzsäure ausgedrückt. Jedoch wegen des Vorhandenseins von Mononatriumphosphat im Harne ist es unmöglich, in der angegebenen Weise den Punkt der Neutralisationsgrenze genau aufzufinden. Es reagiren nämlich von den drei möglichen Alkaliphosphaten, in diesem Falle von den drei Natriumphosphaten, das Mononatriumphosphat, NaH_2PO_4, sauer, die beiden anderen, das Dinatrium- und Trinatriumphosphat, Na_2HPO_4 und Na_3PO_4, alkalisch, es gibt also kein neutral reagirendes Alkaliphosphat. Fügt man nun zu einer Lösung, welche wie der Harn Mononatriumphosphat enthält, bei der Titration Alkalihydrat hinzu, so wird das Mononatriumphosphat erst nach und nach in Dinatriumphosphat umgesetzt, man hat eine Zeit lang in der Flüssigkeit ein Gemenge der beiden Phosphate in wechselnden Verhältnissen, welches amphoter reagirt und rothes Lackmuspapier wird schon gebläut, bevor noch die saure Reaction der Flüssigkeit vollkommen geschwunden ist.

Da man, wie oben erörtert wurde, die Acidität des Harnes von dem darin enthaltenen Mononatriumphosphat herleitet, so kann man mit Huppert diejenige Menge Phosphorsäure eines Harnes, welche darin als Mononatriumphosphat enthalten war, als richtigeres Mass für die Acidität des Harnes annehmen, als den durch einfache Titration mit Lauge ermittelten Säuregehalt.

Maly und F. Hofmann haben gleichzeitig ein Verfahren angegeben, welches ermöglicht, in einer Lösung von Mono- und Dinatriumphosphat nebeneinander die in jedem der beiden Phosphate enthaltene Menge Phosphorsäure zu bestimmen. Zu diesem Zweck wird der Harn mit Natronlauge von bekanntem Gehalt übersättigt, der nun blos als basisches Phosphat in Lösung befindliche Rest der Phosphorsäure wird mit Chlorbaryum ausgefällt und das Filtrat mit Salzsäure von bekanntem Gehalt bis zur neutralen Reaction zurücktitrirt. Man erfährt so diejenige Menge Natron, welche erforderlich war, das vorhandene Mono- und Diphosphat in Triphosphat umzuwandeln und ist ausserdem die Menge der Gesammtphosphorsäure bekannt, so lässt sich aus den gegebenen Zahlen sowohl die

Menge der als Mono- wie die der als Diphosphat enthaltenen Phosphorsäure berechnen.

Zur Ausführung der Bestimmung sind nach der von Huppert beschriebenen Methode folgende Lösungen erforderlich: *a)* Viertel-Normalnatronlauge, 1 Ccm. derselben entspricht 5·9167 Mgrm. P_2O_5, *b)* Viertel-Normalsalzsäure, *c)* eine ungefähr dreiviertelnormale Chlorbaryummischung; man erhält sie durch Lösen von 142·8 Grm. krystallisirtem Chlorbaryum ($BaCl_2$, $2H_2O$) zum Liter.

Ausführung. Man bestimmt zunächst die Gesammtphosphorsäure des Harnes durch Titriren mit Uranlösung (s. pag. 151). Dann misst man 50 Ccm. desselben Harns ab und setzt für je 10 Mgrm. der gefundenen P_2O_5 1·2 Ccm. der Lauge und halb so viel der Chlorbaryumlösung hinzu. Die Lauge reicht hin, um sämmtliche Phosphate, auch wenn nur Monophosphate vorhanden wären, in Triphosphate überzuführen und das Chlorbaryum, um sämmtliche Phosphorsäure zu fällen, selbst wenn sie nur als Alkaliphosphat vorhanden wäre. Man füllt darauf auf 100 auf, schüttelt um, filtrirt durch ein trockenes Filter, titrirt in 50 Ccm. des Filtrats die Lauge mit der Viertel-Normalsäure unter Verwendung von Lackmuspapier bis zur neutralen Reaction zurück. Die dazu verbrauchte Anzahl Cubikcentimeter Säure hat man zu verdoppeln und das Product von der Anzahl der Cubikcentimeter der zugesetzten Lauge abzuziehen. Der Rest ist die Menge Lauge, welche die beiden Phosphate zur Ueberführung in Triphosphat gebraucht haben. Bezeichnet man diese Menge mit a, die Menge der gesammten P_2O_5 in Milligramm in der fraglichen Harnmenge mit g, so findet man die auf das Mononatriumphosphat entfallende Menge P_2O_5 in Milligramm S nach der Formel $S = \frac{71}{4} a - g = 17{\cdot}75\, a - g$. Die als Diphosphat enthalten gewesene P_2O_5 in Milligramm: n erhält man nach der Gleichung $n = g - s$.

Berechnung. Es wurden in 50 Ccm. Harn 215 Mgrm. P_2O_5 durch Titration bestimmt. Demgemäss hat man andere 50 Ccm. desselben Harnes mit $21{\cdot}5 \times 1{\cdot}2$ Ccm. $= 25{\cdot}80$ Ccm., oder rund 26 Ccm. der Lauge (ferner mit 13 Ccm. Chlorbaryumlösung) versetzt, und das Gemenge auf 100 Ccm. aufgefüllt. Für 50 Ccm. des Filtrates seien zum Zurücktitriren 6 Ccm. der Säure verbraucht worden. Man hat dann $26 - (2 \times 6) = 14$ Ccm. Lauge zur Bildung von Triphosphat aus den beiden ungesättigten Phosphaten verbraucht. Es ist dann $S = 17{\cdot}75 \times 14 - 215 = 248{\cdot}5 - 215 = 33{\cdot}5$ Mgrm. Demnach waren in 50 Ccm. Harn von 215 Mgrm. P_2O_5 33·5 Mgrm. als Monophosphat enthalten. Diese Menge entspräche der Acidität des Harns in 50 Ccm. desselben.

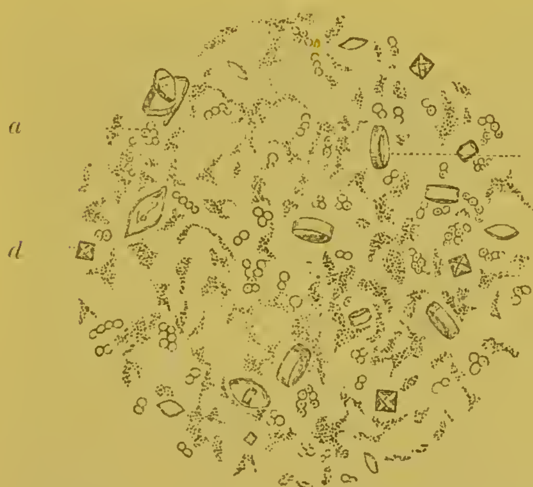
Als Diphosphat n wären Milligramm P_2O_5 in der gleichen Menge Harn enthalten $n = g - s$ $215 - 33{\cdot}5 = 181{\cdot}5$ Mgrm.

Diese Bestimmung gibt im Harn für die als Monophosphat enthaltene Phosphorsäure einen etwas zu grossen Werth, weil auch die übrigen in sauren Salzen enthaltenen Säuren des Harns (Schwefelsäure, Kohlensäure, Harnsäure und Oxalsäure) mitgefällt und die durch Metalle nicht gesättigten Antheile dieser sauren Salze als Phosphorsäure des Monophosphats in Rechnung gebracht werden; dafür fällt der Werth der im Diphosphat enthaltenen Phosphorsäure zu klein aus.

§. 6. Veränderungen und Zersetzungen des Harnes.

I. Die sauere Reaction eines in reinem Gefässe und an kühlem Orte aufbewahrten Harnes bleibt 2—4 Tage lang unverändert; in Folge der Fähigkeit einer oder mehrerer Bestandtheile desselben (Chromogene), aus der Luft Sauerstoff aufzunehmen, wobei die Farbe des Harnes etwas nachdunkelt, pflegt die sauere Reaction um ein Geringes zuzunehmen. Scheidet sich aus dem Harn während dieser Zeit ein aus Harnsäure oder saueren Uraten bestehendes Sediment ab, so wird hierdurch die sauere Reaction vermindert. In seltenen Fällen beobachtet man schon in den ersten Tagen eine Zunahme der saueren Reaction des Harnes, welche sich auf mehrere Tage erstreckt. Dies mag durch Milchsäuregährung geringer Mengen von Kohlenhydraten, welche einen normalen Bestandtheil des Harnes bilden, entstehen oder durch Essigsäure, welche sich aus im Harn ausgeschiedenen Alkohol gebildet hat. Im Sediment solcher Harne findet man unter dem Mikroskop neben Harnsäure und sauerem harnsauerem Natron manchmal auch Calciumoxalat und Sprosspilze geringer Grösse (Fig. 7). Das Vorkommen der letzteren führte zur Annahme einer sogenannten s a u e r e n H a r n g ä h r u n g, eine Annahme, welche nach unserer dermaligen Auffassung des Gährungsvorganges nicht mehr haltbar ist.

Fig. 7.



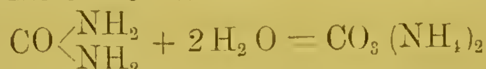
a Gährungspilze im sauren Harn, *b* amorphe Urate, *c* Krystalle von Harnsäure, *d* Krystalle von oxalsaurem Kalk.

II. A l k a l i s c h e G ä h r u n g d e s H a r n e s. Nach Verlauf von mehreren Tagen, im Sommer meist schon nach 48 Stunden, geht die sauere Reaction des Harnes in die a l k a l i s c h e über. Dieser auch als a l k a l i s c h e H a r n g ä h r u n g bezeichnete Vorgang wird von mehreren Spaltpilzen (Mikrococcus ureae C o h n, P a s t e u r, van T i e g h e m und Bacterium ureae L e u b e und G r a s e r) eingeleitet, welche die Fähigkeit besitzen, Harnstoff in kohlensaures Ammoniak umzuwandeln. Die Wirkung dieser Spaltpilze ist eine hydrolytische, d. h. sie zerlegen die Substanzen durch Anlagerung von Wasser an dieselbe in ihre Componenten. Das Molekül Harnstoff zerfällt nach Aufnahme von 1 Molekül Wasser in Kohlensäureanhydrid und Ammoniak:



$$CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} + H_2O = CO_2 + 2NH_3,$$ nach

Aufnahme von 2 Molekülen Wasser entsteht Ammoniumcarbonat:



$$CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} + 2H_2O = CO_3(NH_4)_2$$

Harnstoff Wasser Ammonium-carbonat.

In dem Masse, als die Zersetzung des Harnstoffes fortschreitet, wird die Reaction des Harnes zunächst neutral und bald nachher alkalisch.

Ein lösliches harnstoffzersetzendes Ferment hat Musculus aus dem in ammoniakalischer Gährung befindlichen Harn isolirt. Man erhält es in wässeriger Lösung, wenn man den in alkalischer Gährung befindlichen Harn mit Alkohol fällt, den Niederschlag mit Alkohol wäscht, bei gelinder Wärme trocknet und in Wasser löst; die klar filtrirte Lösung zerlegt Harnstoff in kürzester Zeit. Dieses Ferment tritt erst aus den getödteten Mikroben in die wässerige Flüssigkeit über, es verhält sich in gleicher Weise, wie das invertirende Ferment der Bierhefe; filtrirt man nämlich den Harn vor der Fällung mit Alkohol durch poröse Thonplatten, so enthält das von den lebenden Organismen getrennte Filtrat kein harnstoffzersetzendes Ferment.

Musculus schlägt vor, das harnstoffzersetzende Ferment für die quantitative Bestimmung des Harnstoffs zu benützen, indem man das aus dem Harnstoff entwickelte Ammoniak bestimmt und daraus ersteren berechnet. Filtrirt man faulenden Harn und wäscht das Filter so lange aus, bis das Filtrat nicht mehr alkalisch reagirt, dann lasst sich das zum Filtriren benützte Papier wegen seiner Fähigkeit, Harnstoff in Kohlensäure und Ammoniak zu spalten, als Reagens auf Harnstoff verwenden. Zu dem Zwecke wird das mit dem Ferment imprägnirte, neutral reagirende Filterpapier in eine Curcumalösung getaucht, bei 40° getrocknet und in Streifen geschnitten, in einer gut verkorkten Flasche aufbewahrt. Bringt man dieses Papier bei einer Temperatur von 40° C. in eine neutrale Lösung, in welcher Harnstoff nachgewiesen werden soll, so wird es noch bei einem Gehalt von 1 Harnstoff in 10.000 Flüssigkeit vom entstehenden kohlensauren Ammon gebräunt werden. Leube konnte dieses Ferment in Harnen, die in ammoniakalischer Gährung waren, nicht auffinden.

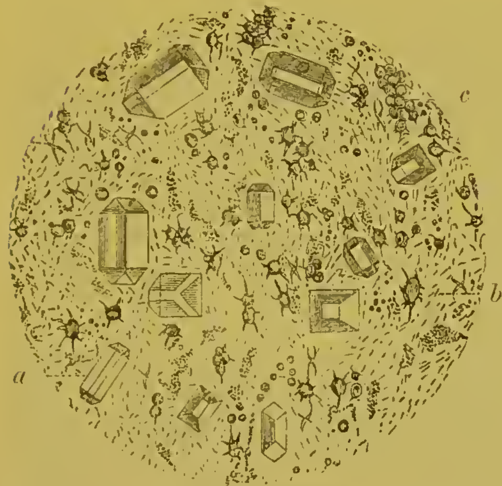
Hat der Harn eine alkalische Reaction angenommen, dann tritt eine Reihe von Erscheinungen auf, welche von der nunmehrigen Reaction und von der Gegenwart des Ammoniaks herrühren. Der Harn nimmt eine hellgelbe Färbung an, er wird trübe durch die Ausscheidung von Verbindungen, welche im alkalischen Harn unlöslich sind — Phosphate und Carbonate der alkalischen Erden — an den Wänden des Gefässes scheiden sich krystallinisch glänzende Körnchen des schwerlöslichen harnsauren Ammons aus. An der Oberfläche des Harns zeigt sich häufig schon bei Beginn der Alkalescenz ein schillerndes Häutchen, welches aus krystallinisch ausgeschiedenem Ammoniummagnesiumphosphat besteht; später scheiden sich die charakteristischen sargdeckelförmigen Krystalle dieser Verbindung an den Wänden und am Boden des Gefässes ab (s. Fig. 8). Unter dem Mikroskope sieht man

neben den charakteristischen Formen der eben genannten Verbindungen auch die oben erwähnten harnstoffzersetzenden Spaltpilze. Versetzt man einen solchen Harn mit Salzsäure, so zeigt er Aufbrausen, von freiwerdender Kohlensäure herrührend.

Derselbe Vorgang, welcher in dem entleerten Harn ausserhalb des Körpers die Alkalescenz desselben herbeiführt, findet statt, wenn die harnstoffzersetzenden Fermente von aussen mittelst Instrumente — Bougies oder Katheter — durch die Harnröhre in die Blase gelangen. Es wird auch in der Blase der Harnstoff zersetzt und statt des sauer reagirenden Harnes ein durch die Anwesenheit von Ammoniumcarbonat alkalisch reagirender Harn entleert, ein solcher Harn ist stets pathologisch.

Findet man bei der Untersuchung, dass ein Harn alkalisch reagirt, so hat man daher zu entscheiden, ob die Alkalescenz von kohlensaurem Ammoniak oder von fixen Alkalien herrührt. In ersterem Falle wird ein in den Urin getauchtes rothes Lackmuspapier blau, aber nach dem Trocknen an der Luft wieder roth; auch bläut sich schon das Papier, ohne dass man es in den Urin taucht, blos wenn man es in die Nähe der Oberfläche desselben hält, zumeist riecht solcher Harn deutlich nach Ammoniak, ein mit Salzsäure befeuchteter, über den Urin gehaltener Glasstab entwickelt weisse Nebel von Salmiak, wenn der Urin freies Ammoniak, beziehungsweise Ammoniumcarbonat enthält; hingegen bleibt bei der durch fixe Alkalien bedingten Alkalescenz die Blaufärbung des Lackmuspapieres beim Trocknen an der Luft unverändert. Um zu entscheiden, ob die Bildung des Ammoniaks schon in der Blase begonnen hat, müssen diese Proben mit dem frisch entleerten oder mittelst Katheter entnommenen Harn vorgenommen werden. Es zeigt der alkalisch reagirende Harn manchmal noch andere Eigenschaften — Gehalt an Schleim und Eiter, jauchigen, urinösen Geruch —, welche stets mit ammoniakalischer Zersetzung des Harnes in der Blase einhergehen. (S. auch im V. Abschnitt.)

Fig. 8.



a Krystalle von phosphorsaurem Magnesia-Ammon, *b* Bacterien, *c* harnsaures Ammon, Kugeln mit kurzen oder langen Fortsätzen.

Anhang.

Toxische Eigenschaften des Harnes.

Schon Astaschewski zeigte, dass, wenn man einem Hunde die dreitägige Harnquantität in's Blut einführt, hierdurch urämische Erscheinungen hervorgerufen werden, dabei schien es, dass die giftige Wirkung des Harnes insbesondere den anorganischen Bestandtheilen desselben zukomme. Nach Bocci wirkt die intravasculäre Injection normalen Harnes ähnlich dem Curare die Erregbarkeit der motorischen Nerven lähmend. Auch neuere Versuche (Lépine und Aubert, Feltz und Ritter) bestätigen, dass der Harn von der Blutbahn aus giftig wirkt und lehren zugleich, dass die Harne bei manchen Krankheiten — Icterus, perniciöse Anämie, acuten Entzündungen 2—3mal giftiger wirken als Harne Gesunder; hingegen fanden Roges und Gaume die toxischen Eigenschaften des Harnes während der Fieberperiode der Pneumonie vermindert. Nach Bouchard ist der Urin zu Beginn der Nacht am wenigsten giftig, während der Schlafstunden nimmt er an Giftigkeit zu, um während der zweiten achtstündigen Wachezeit wieder auf das Minimum zu sinken. Das Gift des Tagurins soll im Wesentlichen narcotisch, das der Schlafzeit krampferregend wirken. Nach Bouchard entleert ein gesunder Erwachsener in 24 Stunden pro Kilogramm seines Körpergewichtes so viel Uringift, als zur Tödtung von 465 Grm. eines lebenden Thieres (Kaninchens) erforderlich ist, sein urotoxischer Coëfficient ist also 0·465, bei Krankheiten schwankt dieser zwischen 2 und 0·1.

Die zahlreichen Bemühungen, aus normalem und pathologischem Harne die giftigen Substanzen zu isoliren (Lépine und Guérin, Villiers, Aducco u. A.), führten wohl zur Abscheidung einiger giftiger Substanzen, welche aus alkalischer Lösung in Aether übergehen, doch war die Menge dieser zumeist zu gering, um sie analysiren zu können. Nur Pouchet (Compt. rend. Bd. XCVII, pag. 1560) gelang es, im normalen Harn zwei Basen zu finden, deren Zusammensetzung er feststellen konnte, die flüssige Base hat die Formel $C_8H_5NO_2$, die krystallisirbare zeigt die Zusammensetzung $C_7H_{12}N_4O_2$. A. B. Griffiths (Chem. Centralbl. 1890, 1) isolirte in einem Falle von häutiger Bräune aus dem Harne ein giftiges bitteres Alkaloid von der Zusammensetzung $C_6H_{13}N_3O_2$, das er nach seiner Constitution für Propylglycocyamin hält. Stadthagen, dem es im Harne selbst nach Brieger's Abscheidungsverfahren nicht gelang, Ptomaine aufzufinden, erklärt die Giftwirkung des normalen Harnes durch die Giftwirkung des Kalis und anderer für sich wenig giftiger normaler Harnbestandtheile (Harnstoff, Kreatinin, Xanthinbasen) bedingt. Kerry und Kobler (Wr. klin. Wochenschr. 1891) konnten in Fällen von Infectionskrankheiten aus dem Harne mit Benzoylchlorid und Natronlauge einen stickstoffhältigen Körper abscheiden, der die Alkaloidreactionen zeigte, die basische Substanz wirkte giftig. Auch bei diesen Versuchen schien es, als würden in den letzten Tagen des Fiebers die toxischen Substanzen in erhöhtem Masse aus dem Organismus ausgeschieden werden. (S. auch Diamine im Harn.)

———

II. Abschnitt.

Normale Harnbestandtheile.

Im ersten Abschnitt haben wir jene Eigenschaften des Harnes kennen gelernt, welche er, als Ganzes betrachtet, darbietet. Für die erschöpfende Erkennung dieses Secretes und für die Lösung zahlreicher Fragen der Physiologie und Pathologie, welche nur mit Hilfe der Harnanalyse durchgeführt werden kann, ist es nothwendig, jeden einzelnen Bestandtheil des Harns und dessen Verhalten in sämmtlichen Zuständen des Körpers kennen zu lernen. Während nun im Harn des normalen Menschen bestimmte Substanzen stets vorhanden sind, sind andere Stoffe darin nur bei Erkrankungen bestimmter Organe oder bei bestimmten Erkrankungen des Gesammtorganismus auffindbar; erstere bilden die normalen, letztere die anomalen Bestandtheile des Harnes. Eine dritte Reihe von chemischen Individuen tritt erst dann im Harne auf, wenn sie selbst direct oder in Form ihrer Muttersubstanzen als Arzneimittel dem Körper einverleibt wurden, sie bilden die zufälligen Bestandtheile des Harnes.

Die Aufzählung der normalen Harnbestandtheile theils nach ihrer physiologischen Wichtigkeit, theils nach ihrer chemischen Zusammengehörigkeit, zugleich mit Angabe der Durchschnittswerthe, in welchen die wichtigsten derselben in der 24stündigen Harnmenge des erwachsenen Menschen vorkommen, ergibt folgende Uebersicht:

A. Organische Verbindungen: Harnstoff (25 bis 30 Grm.), Baumstark's stickstoffhältiger Körper, Kreatinin (0·8 Grm.), Harnsäure (0·6 Grm.), Xanthinkörper.

Oxalsäure, Oxalursäure, Glycuronsäure. flüchtige Fettsäuren, Kohlenhydrate, Milchsäure, Bernsteinsäure, Glycerinphosphorsäure, Sulfocyansäure;

aromatische Aetherschwefelsäuren, und zwar: Phenyl- und p-Kresylschwefelsäure, Brenzkatechinschwefelsäure, Indoxyl und Skatoxylschwefelsäure;

aromatische Oxysäuren, und zwar: p-Oxyphenylessigsäure und p-Hydrocumarsäure;

Hippursäure;

Harnfarbstoffe.

Fermente;

Substanzen unbekannter Zusammensetzung: linksdrehende Substanz des Harns, chlorhältige Substanz.

B. Anorganische Verbindungen: Chlorwasserstoffsäure ClH (9·35 Grm.), Schwefelsäure SO_4H_2 (2·5 Grm.), Phosphorsäure P_2O_5 (2·5 Grm.), Salpetersäure NO_3H (weniger als 0·1 Grm.), Natron Na_2O (7·9 Grm.), Kali K_2O (3·0 Grm.), Ammoniak NH_3 (0·7 Grm.), Magnesia MgO (0·5 Grm.), Kalk CaO (0·3 Grm.), Eisen Fe (weniger als 0·01 Grm.).

A. Organische Verbindungen.

§. 7. Harnstoff, CON_2H_4.

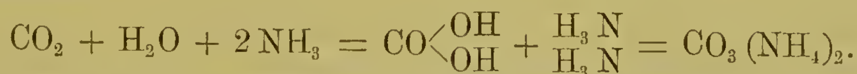
Der Harnstoff, nach seiner chemischen Constitution Carbamid $CO\langle{NH_2 \atop NH_2}$, die Anhydridform des Ammoniumcarbonates, ist das nach seiner Menge hervorragendste stickstoffhältige Zersetzungsproduct der Eiweisskörper im Organismus der Fleischfresser und des Menschen. Nach Untersuchungen von Pflüger sind beim gesunden Menschen 84—90·3% (im Mittel 86·6%), bei Fiebernden 81·9—86·6% (im Mittel 84·5%) des im Harn ausgeschiedenen Stickstoffes in Form von Harnstoff darin enthalten. Ueber die Art der Bildung des Harnstoffes aus dem Eiweiss im Organismus liegt eine grosse Anzahl Untersuchungen vor, welche bis nun zeigen, dass Harnstoff aus den Zerfallsproducten des Eiweissmoleküles in mehrfacher Weise entstehen kann, und die es wahrscheinlich machen, dass nicht sämmtlicher im lebenden Körper gebildete Harnstoff die gleiche Entstehungsweise hat.

Im Einklange mit der früheren Ansicht über die oxydative Thätigkeit des Thierkörpers, wonach die chemischen Körperbestandtheile durch successive Sauerstoffaufnahme in die Endproducte des thierischen Stoffwechsels übergehen sollten, versuchte man zuerst, den Harnstoff aus den Eiweissstoffen mit Hilfe mehr weniger energisch wirkender Oxydationsmittel direct abzuspalten, jedoch vergebens. Bald darauf fand man, dass die Eiweisskörper sowohl durch Verdauungsfermente, als durch Behandlung mit Säuren und Alkalien in dieselben Endproducte, der Hauptmasse nach in Amidosäuren der Fettsäurereihe und der aromatischen Reihe, Glycocoll, Leucin, Asparagin und Tyrosin, zerlegt werden. Es lag nun die Vermuthung nahe, dass die genannten Amidosäuren die Vorstufen des Harnstoffes seien, eine Vermuthung, die durch die Versuche von Schultzen und Nencki gestützt wurde, welche nach Fütterung von

Leucin und Glycocoll an Hunden den in diesen Stoffen zugeführten Stickstoff im Harn des Versuchsthieres als Harnstoff wiederfanden. Da aber die verfütterten Amidosäuren nur ein Atom Stickstoff (N) im Molekül enthalten, während im Harnstoff 2 Atome N im Molekül vorhanden sind, so führten diese Versuche des Weiteren zur Annahme, dass sich im Organismus entweder 2 Moleküle Amidosäuren nach vorheriger Abspaltung kohlenstoffhältiger Atomgruppen vereinigen müssen, um Harnstoff zu bilden, oder dass die Amidosäuren im Blute auf stickstoffhältige Reste der Eiweisskörper treffen, auf Cyansäure CONH, Cyanamid $CNNH_2$, Carbaminsäure $CO\langle{}^{NH_2}_{OH}$ mit welchen sie sich zu Harnstoff umsetzen. Nachdem auch die zur Stütze dieser Annahme namentlich von Salkowski ausgeführten zahlreichen Versuche ein positives Resultat ergaben, durfte man aussprechen, dass der Harnstoff sich im Thierkörper auf dem Wege der organischen Synthese bilde, dies umso mehr, als schon damals die synthetische Entstehungsweise der Hippursäure aus Benzoësäure und Glycocoll im Thierkörper längst bekannt war. Da aber das Harnstoffmolekül nur 1 Atom C auf 2 Atome N enthält, so müsste der Bildung desselben aus den oben angeführten kohlenstoffreichen Vorstufen des Harnstoffes in allen Fällen die Abspaltung stickstofffreier, kohlenstoffhältiger Reste vorangehen.

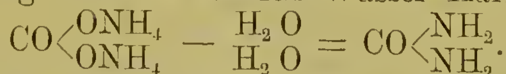
Einfacher ist folgende Entstehungsweise des Harnstoffes: Als Endproducte der oxydativen Spaltung organischer Körper, welche aus den Elementen C, N, H und O bestehen, sind uns Kohlensäureanhydrid, Wasser und Ammoniak bekannt; diese Endproducte der Eiweisszersetzung im Thierkörper sind es nun, welche unter geeigneten Bedingungen zunächst zu kohlensaurem Ammon zusammentreten, aus dem dann durch den so viele organische Synthesen bedingenden Vorgang der Wasserabspaltung der Harnstoff entsteht.

In der ersten Phase treten Kohlensäureanhydrid, 1 Molekül Wasser und 2 Moleküle Ammoniak zu kohlensaurem Ammon zusammen:



$$CO_2 + H_2O + 2\,NH_3 = CO\langle{}^{OH}_{OH} + {}^{H_3N}_{H_3N} = CO_3\,(NH_4)_2.$$

In der zweiten Phase entsteht aus kohlensaurem Ammon durch Abspaltung von 2 Molekülen Wasser Harnstoff

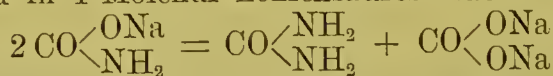


$$CO\langle{}^{ONH_4}_{ONH_4} - {}^{H_2O}_{H_2O} = CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2}.$$

Den experimentellen Nachweis, dass kohlensaures Ammon im Thierkörper thatsächlich in Harnstoff überführt wird, erbrachte Salkowski am Kaninchen, Hallervorden am Hunde.

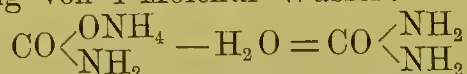
Wenn nun die Bildung des Harnstoffes im Thierkörper aus den obgenannten Endproducten des Zerfalles der Eiweisskörper keinem Zweifel unterliegt, so ist doch nicht ausge-

schlossen, dass auch andere diesen Endproducten nahestehende organische stickstoffhältige Verbindungen, welche nur mehr 1 Atom Kohlenstoff im Molekül enthalten, sich an der Bildung von Harnstoff betheiligen. E. Drechsel, welcher bei der Oxydation von Glycocoll, Leucin und Tyrosin mit Kaliumpermanganat in ammoniakalischer Lösung neben Kohlensäure und Wasser Oxaminsäure und Carbaminsäure erhielt — welche erstere Säure bei weiterer Oxydation ebenfalls in Carbaminsäure übergehen kann —, ist geneigt anzunehmen, dass der Harnstoff aus der Carbaminsäure, beziehungsweise aus dem carbaminsauren Ammon, welches überall entsteht, wo Kohlensäure und Ammoniak in statu nascenti auf einander einwirken, sowie aus dem im Serum des Blutes vorkommenden carbaminsauren Natron sich etwa nach den folgenden Umsetzungen bildet: es setzen sich möglicherweise 2 Moleküle carbaminsaures Natron in 1 Molekül Harnstoff und in 1 Molekül kohlensaures Natron um:



$$2\,CO\langle{}^{ONa}_{NH_2} = CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} + CO\langle{}^{ONa}_{ONa}$$

oder es entsteht der Harnstoff aus carbaminsaurem Ammon durch Entziehung von 1 Molekül Wasser:



$$CO\langle{}^{ONH_4}_{NH_2} - H_2O = CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2}$$

Da kohlensaures Ammon durch Austritt von 1 Molekül Wasser zu carbaminsaurem Ammon wird, steht die Ansicht Drechsel's keineswegs im Widerspruche mit der früher erörterten Bildung des Harnstoffes aus kohlensaurem Ammon. [1])

Jedoch noch immer war die Frage offen, ob nicht bei einer künstlichen Spaltung des Eiweissmoleküls, welche jener entspricht, die dasselbe im lebenden Organismus erfährt, Harnstoff als directes Product der Zerlegung erhalten werden kann. Sie ist erst in jüngster Zeit von E. Drechsel [2]) im bejahenden Sinne beantwortet worden.

Derselbe fand bei neuerer Untersuchung der Producte der hydrolytischen Spaltung des Caseïns mittelst Salzsäure und Zinnchlorür, ausser den von Hlasivetz und Habermann schon nachgewiesenen Substanzen — Leucin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Tyrosin u. s. w. — auch noch eine Base der Zusammensetzung $C_6H_{13}N_3O_2$, welche sowohl nach ihrer empirischen Zusammensetzung, als wegen ihres chemischen Verhaltens als eine Homologe des Kreatins betrachtet werden muss. Nicht nur geht diese Base, welche Drechsel Lysatin nennt, durch Abgabe von Wasser — sowie das Kreatin in Kreatinin — in ein entsprechendes Lysatinin, $C_6H_{11}N_3O$, über, sie liefert auch beim Kochen mit Barytwasser gleich dem Kreatin Harn-

[1]) S. auch John J. Abel und E. Drechsel, Ueber ein neues Vorkommen von Carbaminsäure. Dubois-Reymond's Archiv. 1891, pag. 236.

[2]) Sitzungsber. der königl. sächs. Gesellsch. der Wissensch. 23. April 1889; Bericht der deutschen chem. Gesellsch. 1890, pag. 3096.

stoff als Spaltungsproduct. Somit ist bewiesen, dass Harnstoff ohne directe Oxydation, durch Hydrolyse allein aus Eiweiss entstehen kann, und man darf annehmen, dass er auch im thierischen Organismus in gleicher Weise gebildet wird. Drechsel berechnet, dass $^1/_9$ der gesammten zur Ausscheidung gelangenden Harnstoffmenge durch einfache Spaltung aus dem Eiweisskörper hervorgehen kann.

Bezüglich des Ortes der Harnstoffbildung ergaben die Versuche W. v. Schröder's, dass nach Exstirpation der Niere der Gehalt des Harnstoffes im Blute auf das Vierfache des ursprünglichen sich erhob, demnach kann die Niere keinesfalls der ausschliessliche Ort der Harnstoffbildung sein. Weitere Versuche, ob die „überlebende Niere", welche, wenn man Blut, das mit Benzoësäure und Glycocoll versetzt ist, durch dieselbe leitet, aus diesen Hippursäure zu bilden vermag, auch in analoger Weise aus kohlensaurem Ammon Harnstoff zu bilden fähig ist, ergaben, dass letzterer Vorgang in der Niere nicht stattfindet. Aber auch in den überlebenden Muskeln wurde die Synthese des Harnstoffes aus kohlensaurem Ammon nicht erzielt. Hingegen ergab der Versuch ein unzweifelhaftes Resultat, als mit kohlensaurem Ammon versetztes Blut durch die überlebende Leber geleitet wurde. In dem austretenden Blute war der Harnstoffgehalt um das Doppelte und Dreifache gestiegen; es ist demnach die Leber das Organ, in welchem aus kohlensaurem Ammon Harnstoff gebildet wird.

Wir dürfen also für jenen Theil des Harnstoffes, welcher aus kohlensaurem Ammon entsteht, den Ort der Bildung in die Leber verlegen. Doch wie gross dieser Antheil gegenüber der übrigen im gleichen Zeitraume entstehenden Menge des Harnstoffes ist und wo die Bildung dieser letzteren vor sich geht, dies ist noch zu erforschen.

Der Harnstoff ist ein constanter Bestandtheil des Blutes in mittlerer Menge von 1 Theil in 10.000 Theilen, Chylus und Lymphe enthalten davon 2 Theile in 1000 Theilen, der Speichel 0·36—1 Theil in 1000 Theilen.

Der Harnstoff wurde in serösen Exsudaten, Cystenflüssigkeiten in der Leber, im Fruchtwasser, in der Glasflüssigkeit und im Humor aqueus des Auges nachgewiesen; er ist ein normaler Bestandtheil des Schweisses, in welchem er, wenn die Ausscheidung der Niere unterdrückt ist — Cholera — in grossen Mengen auftritt. Bei unterdrückter Nierenthätigkeit wurde das Auftreten von Harnstoff auch im Erbrochenen, im Speichel, im Eiter, in der Milch, im Cholerastuhl, im Muskelsaft und im algiden Stadium der Cholera auf der Haut in Krystallen abgeschieden, nachgewiesen.

Die zahlreichen Angaben, welche sich in der Literatur über die Grösse der Ausscheidung des Harnstoffes im Harn unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen vorfinden, sind in dem bisherigen Sinne nicht mehr verwerthbar. Während man früher den Stickstoff des Harnes beim Menschen und Fleischfresser bis auf 1—2% in Form von Harnstoff darin ent-

halten glaubte, wissen wir nun durch Pflüger und Bohland, dass beim gesunden Menschen die stickstoffhältigen Extractivstoffe des Harnes mit Einschluss des Ammoniaks im Mittel 13·4% (9·7—16%) des Gesammtstickstoffs des Harnes ausmachen können, indem nur 86·6% (84—90·3%) des Harnstickstoffes als Harnstoff ausgeführt werden.

Entsprechend der früheren Annahme, dass sämmtlicher Stickstoff der im Körper zersetzten Eiweisssubstanzen als Harnstoff im Harne des Menschen und Fleischfressers zur Ausscheidung gelangt, wurde auch der Harnstoff als Maass der Eiweisszersetzung bei diesen Organismen betrachtet; da aber der Stickstoff des Harnes keine andere Quelle als die aus den im Körper zersetzten Eiweisssubstanzen haben kann, der Harnstoff jedoch nur eine nach bisher uns nicht bekannten Gesetzen schwankende Quote desselben ausmacht, so kann nunmehr allein der Gesammtstickstoff des Harnes als Maass der Eiweisszersetzung betrachtet werden. Man könnte nun der Meinung sein, dass die bisherigen Angaben über die Grösse der Eiweisszersetzung bei physiologischen und pathologischen Zuständen des Organismus, welche sich sämmtlich auf ältere Methoden der Harnstoffbestimmung gründen, keine Geltung mehr haben oder zum Mindesten mit bedeutenden Fehlern behaftet sind. Dem ist aber nicht so. Denn wie Pflüger und Bohland zeigten, waren die wichtigsten der bisherigen Methoden der Harnstoffbestimmung, darunter auch die meistbenützte Liebig'sche Titrirmethode, nicht eigentlich Methoden der Harnstoffbestimmung, sondern wir erfuhren durch dieselben ziemlich genau die Menge des im Harn ausgeschiedenen Gesammtstickstoffes; daher bleiben auch alle quantitativen Angaben über Eiweisszersetzung im Organismus, deren Maass der Gesammtstickstoff des Harnes bildet, in Geltung.

Hingegen sind die älteren Angaben über die Grösse der Harnstoffausscheidung für alle jene Fälle nunmehr unzureichend geworden, wo es sich darum handelte, entweder die Grösse der Ausscheidung des Harnstoffes als solchen, namentlich das Verhältniss der Ausscheidung des Harnstoffes zu der der anderen stickstoffhältigen Bestandtheile des Harnes kennen zu lernen. Die Lösung dieser Fragen kann eben nur durch Bestimmungsmethoden erreicht werden, welche eine vollständige Trennung des Harnstoffes von den übrigen stickstoffhältigen Bestandtheilen ermöglichen.

Wir werden daher, um Irrungen vorzubeugen, in der Folge die Ausscheidung des Gesammtstickstoffes im Harn als solche, getrennt von der Ausscheidung des Harnstoffes, behandeln.

Die Umrechnung des bezüglichen Harnstoffes auf Stickstoff geschieht, da 1 Molekül Harnstoff CON_2H_4 = 60 Gewichtstheile, 2 Atome Stickstoff = 28 Gewichtstheile enthält, indem man die Menge Harnstoff durch $\frac{60}{28} = 2·142$ dividirt; umgekehrt lässt sich der Stickstoff als Harnstoff ausdrücken, wenn man die Menge desselben mit 2·142 multiplicirt.

Der gesunde Mann entleert in 24 Stunden 11·6—15·0 Grm. Stickstoff im Harn, wobei auf 1 Kgrm. Körpergewicht 0·17—0·28

Stickstoff gerechnet wird. Frauen scheiden etwas weniger aus. Im Kindesalter ist die auf das Körpergewicht reducirte, relative Menge des Gesammtstickstoffes bis zum 4. Jahre grösser als beim Erwachsenen, von da an fällt sie stetig ab.

Nach Camerer beträgt die tägliche Ausscheidung an Gesammtstickstoff pro Kilo Körpergewicht bei Kindern zwischen 2—11 Jahren 0·52—0·37—0·29 Grm., ist also bei einem 11jährigen Kinde nicht mehr wesentlich höher als bei einem Erwachsenen. Am ersten Hungertage bei gutem Ernährungszustand fand Ranke im Harn im Mittel 8·97 Grm. N. Bei länger Hungernden (bei melancholischen Abstinenzlern) sinkt diese Grösse bis 4·4, selbst 2·803 Grm. N in der täglichen Harnmenge.

Die Menge des im Harn ausgeschiedenen Stickstoffes hängt im normalen Organismus von dem Eiweissgehalt der Nahrung, von dem Körperbestande des Individuums und der eingeführten Flüssigkeitsmenge ab; bei Erkrankungen der Niere kommt auch die Ausscheidungsfähigkeit dieses Organes für die stickstoffhältigen Bestandtheile des Harns in Betracht, beim fieberhaften Process der durch diesen bedingte Zerfall der Körpergewebe.

Die von Voit und dessen Schülern aufgefundenen Beziehungen zwischen der Eiweisszufuhr in der Nahrung und der Ausscheidung des Gesammtstickstoffes im Harn beim Menschen lassen sich in Kürze dahin fassen:

In jenen Fällen, wo die gesammte Nahrung (gemischte Kost) gerade hinreicht, den Verlust an Körpersubstanz zu decken, wird in den dieser Nahrungszufuhr entsprechenden 24 Stunden im Harn ziemlich genau so viel Stickstoff ausgeschieden, als in der Nahrung zugeführt (und aus derselben ausgenützt) wurde — Stickstoffgleichgewicht.

100 Grm. Eiweiss enthalten 15·6—16% N; es ist daher die im Harn gefundene Stickstoffmenge mit 6·45, beziehungsweise mit 6·25 zu multipliciren, um daraus den Eiweissumsatz zu berechnen. 100 Grm. Eiweiss sind in rund 450 Grm. frischem, mässig fettem Rindfleisch enthalten.

Die Ausscheidung des Stickstoffes während des 24stündigen Ernährungscyclus ist keine gleichartige, sie steigt sofort nach jeder Mahlzeit im Verhältniss der zugeführten Eiweissstoffe, erreicht 5 bis 6 Stunden nach der Hauptmahlzeit ihr Maximum und sinkt dann allmälig ab. Doch auch bei hungernden Personen zeigen sich Schwankungen, „die sich nur aus inneren Schwankungen der organischen Vorgänge im Körper während des Tages erklären lassen“ (Ranke). Die Stickstoffausscheidung ist etwas grösser während des Wachens als während des Schlafes.

Die Steigerung der Stickstoffzufuhr in der Nahrung steigert die Ausscheidung desselben im Harne. Doch steht in den ersten 24 Beobachtungsstunden die Steigerung der Ausscheidung nicht in einem directen Verhältniss zur Steigerung der Zufuhr. Im Hunger sinkt die Ausscheidung des Gesammtstickstoffes im Harn auf ein Minimum. Es

kann aber bei ganz stickstofffreier Kost dieses Minimum noch weniger betragen wie im Hunger, weil durch jene der Umsatz von Organeiweiss herabgesetzt wird.

Der Einfluss des Körperbestandes auf die Grösse des Eiweissumsatzes zeigt sich darin, dass ein eiweissreicher Körper zur Erhaltung seines Bestandes mit der Nahrung mehr Eiweiss aufnehmen muss, wie ein eiweissarmer; auch setzt am Körper angesammeltes Fett den Eiweisszerfall herab.

Die Ausscheidung der stickstoffhältigen Endproducte des Stoffwechsels kann hinter der Menge der entstandenen zurückbleiben in allen Fällen, welche die Diurese vermindern: profuse Diarrhöen und Schweisse, Beschränkung der Wasserzufuhr — Dursteuren —, hohes Fieber, Erkrankungen der Nieren, Bildung von Exsudaten in den serösen Körperhöhlen und in dem Unterhautbindegewebe und schliesslich bei allen Zuständen der Circulationsorgane, welche den arteriellen Druck in der Niere herabsetzen. Hingegen überschreitet die ausgeschiedene Menge der stickstoffhältigen Harnbestandtheile die der eben gebildeten, wenn eine stockende Diurese von einer reichlichen abgelöst wird, wie am Beginn der Krise, bei der Resorption von Transsudaten und Exsudaten. Nach A. Fränkel kann ein pathologisches Eiweissdepot nach der Resorption ebenso wie das Eiweiss der Nahrung zerfallen und eine plötzliche Steigerung der N-Ausfuhr im Harn bedingen.

Salkowski[1]) gibt zur Beurtheilung, ob die im Harn ausgeführte Stickstoffmenge aus der eingeführten Nahrung oder vom Körpereiweiss herrührt, folgenden brauchbaren Anhaltspunkt. Beim Gesunden beträgt die Menge des im Harn ausgeschiedenen Kochsalzes im Durchschnitt etwas weniger als die Hälfte des Harnstoffes. Im Fieber wird die Kochsalzausscheidung viel geringer, weil eine Zurückhaltung der Chloride im Organismus stattfindet und weil die zerfallenden Körpergewebe arm an Chloriden sind. Geht also eine reichliche Ausscheidung des Gesammtstickstoffes mit einer bedeutend herabgesetzten Kochsalzausscheidung einher, so stammt jener aus dem Eiweiss der Organe und es ist höchst wahrscheinlich Fieber vorhanden.

Eine vermehrte Ausscheidung des Gesammtstickstoffes im Harn bewirken eine Anzahl von Substanzen, welche, in den Organismus eingeführt, den Eiweisszerfall steigern. In geringerem Maasse thun dies die leicht diffusiblen Mittelsalze: Kochsalz, Glaubersalz, Ammoniumchlorid, auch Borax und Alkalisalze aromatischer Säuren, wie z. B. salicylsaures Natron.

Weit energischer bewirken den Eiweisszerfall einige Gifte, welche der Gruppe des Phosphors angehören, am giftigsten dieses selbst. Nach Dosen von 6—9 Cgrm. Phosphor wird unter gleichzeitiger Verfettung der Organe die N-Ausscheidung eines 20 Kgrm schweren Hundes mehrere Tage hindurch bis kurz vor dem Tode um das 3- bis 4fache der normalen Menge gesteigert (J. Bauer); weniger intensiv, aber in gleicher Richtung wirken in toxischen Gaben arsenige Säure (Gaethgens und Kossel) und antimonige Säure (Gaethgens).

[1]) Salkowski-Leube, Die Lehre vom Harn. Berlin 1882.

Auch der Alkohol steigert in toxischen Gaben den Eiweisszerfall (J. Munk).

Die Gesammtstickstoffausscheidung in verschiedenen krankhaften Zuständen:

1. Im Fieber sämmtlicher acuter Infectionskrankheiten, der acuten Exantheme, der typhösen Krankheiten finden wir entsprechend dem gesteigerten Zerfall der Eiweisskörper, indem die Abnahme des Körperbestandes eine der charakteristischen Erscheinungen des fieberhaften Processes bildet, die Ausscheidung des Gesammtstickstoffes um das Zweifache und selbst noch darüber vermehrt. So fand Vogel während der Acme der Pneumonie im 24stündigen Harn 23 bis 28 bis 33 Grm. Stickstoff; beim Typhus während der Acme 14 bis 18 bis 23 Grm. Unter den Symptomen des Fiebers ist es nun namentlich die Temperaturerhöhung, welche die Steigerung des Eiweisszerfalles zur Folge hat (Naunyn, Schleich), doch ist ein Theil dieser Steigerung auch als Wirkung der eigenthümlichen Infection zu betrachten, als deren Folge das Fieber auftritt, wie dies aus der von Naunyn festgestellten antifebrilen Harnstoffzunahme und den älteren Beobachtungen von Sydney Ringer, Traube und Jochmann hervorgeht, wonach die vermehrte Stickstoffausscheidung nicht nur mit dem ersten Fieberanfall zusammenfällt, sondern schon nachweisbar ist, bevor noch irgend eine Temperaturzunahme oder ein Frostanfall vorhanden war.

Auch die Beschränkung der Sauerstoffzufuhr, wie sie namentlich durch die verminderte Absorptionsfähigkeit des rothen Blutfarbstoffes für den Sauerstoff bei Fiebertemperaturen, ferner durch Verengerung der Luftwege (Croup), Verkleinerung der athmenden Fläche (Pneumonie) statthat, wirkt als ein den Zerfall der Eiweisskörper steigerndes Moment. In den Versuchen von A. Fränkel, welcher bei hungernden Hunden die Sauerstoffaufnahme durch directe Verengerung der Athemwege mehrere Stunden hindurch bis zum Auftreten hochgradiger Dyspnoe beschränkte, stieg hiebei die Stickstoffausscheidung um das 3fache der normalen Menge. Hieher gehört auch die von J. Bauer nachgewiesene Vermehrung der Stickstoffausscheidung im Harne nach starken Blutentziehungen.

Versuche, welche Eichhorst an wegen Larynxcroup und Diphtheritis dyspnoeischen Kindern über die Harnstoffausscheidung anstellte, ergaben, dass bei behinderter Athmung die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffes eine geringe ist, sobald aber die Athmung freigegeben wird, erreicht die Harnstoffmenge eine bedeutende Höhe, zu gleicher Zeit steigt auch das Volumen des Harns selbst, und die Harnstoffmenge ist relativ und absolut grösser geworden; wird die Athmung von Neuem behindert, so sinkt der Harnstoffgehalt; bei erheblicher Athemnoth kann die Harnsecretion auf Null sinken. Die entgegengesetzte Angabe Fränkel's rührt nach Eichhorst

daher, dass jener die Vermehrung des Harnstoffes nicht auf die Zeit der freigewordenen Athmung, sondern auf die der behinderten Athmung bezogen hat. (Auch bei dieser Untersuchung kam nur der Gesammtstickstoff in Betracht.)

Ausser den angeführten Ursachen der febrilen Steigerung des Eiweisszerfalles wirken gewiss auch noch andere in gleicher Richtung. Doch liegen die Beziehungen zwischen Ursache und Wirkung nicht in allen Fällen gleich greifbar vor.

J. Bauer und Künstle untersuchten die Stickstoffausscheidung im Harn Typhuskranker vor und nach der Temperaturherabsetzung durch Chinin und salicylsaures Natron und fanden, dass mit der künstlichen Herabsetzung der Fiebertemperatur durch die genannten Antipyretica keine Verminderung, sondern fast regelmässig eine geringe Vermehrung der Stickstoffausscheidung im Harn einherging. In derselben Weise wirkten auch kalte Bäder. Zugleich beobachteten sie, dass auch bei Fiebernden durch eine möglichst gleichförmige Ernährung die Stickstoffausscheidung im Harn ziemlich gleichmässig wird, während sie durch ungleichmässige Zufuhr von Eiweiss gerade wie bei Gesunden sehr schwankend wird, die Zunahme jedoch keineswegs der in der gesammten Nahrung enthaltenen Eiweissmenge entspricht; auch bewirkte die in der Nahrung zugeführte Eiweissmenge keine Steigerung der Temperatur. Sie folgern aus den Ergebnissen ihrer Untersuchung, dass im Fieberzustande das Vermögen der thierischen Zelle, Eiweiss zu zerlegen, herabgesetzt ist, wodurch es zu einem Missverhältniss zwischen circulirendem und Organeiweiss für die Dauer der Temperatursteigerung kommt. Wenn der Fiebernde trotzdem mehr stickstoffhältige Substanz zerlegt als der Nichtfiebernde, so ist es nur in Folge des grossen Ueberschusses an circulirendem Eiweiss, welches die Organe bei Erhöhung der Körpertemperatur der Circulation anheimgeben müssen. Sinkt nun die Temperatur spontan, oder wird sie durch antipyretische Mittel herabgesetzt, dann kommen augenblicklich jene Bedingungen zur Geltung, welche in der normal warmen Zelle herrschen, es werden Eiweissstoffe angesetzt und der Ueberschuss fällt der Zersetzung anheim und nun verhält sich der Körper ganz so, wie wenn nach längerem Hungerzustande eine grosse Eiweissmenge zugeführt wird: circulirendes und Organeiweiss setzen sich in ein bestimmtes Verhältniss zu einander.

2. Unter den chronischen Krankheitsformen ist es der Diabetes mellitus, bei welchem die tägliche Stickstoffausscheidung die höchsten Ziffern erreicht. Kratschmer fand in einem solchen Falle bei gewöhnlicher Kost in 24 Stunden im Mittel 30·8 Grm. N, bei Aufnahme von 1000 Grm. Fleisch 40·0 Grm.

Bei den chronischen fieberhaften Erkrankungen wird die Stickstoffausscheidung von dem Ernährungszustande des Individuums, von der Höhe des Fiebers und von der Functionsfähigkeit der Niere abhängen.

Nachdem durch v. Schröder gezeigt wurde, dass die Leber aus Ammoniumcarbonat Harnstoff zu bilden fähig ist, wurde es wahrscheinlich, dass in allen jenen Krankheiten, in denen die zelligen Elemente der Leber durch degenerative Processe in ihrer Function beschränkt oder gar verdrängt werden, die Ausscheidung des Harnstoffes eine Verminderung und die des Ammoniaks eine Steigerung erfahren wird. Thatsächlich fanden Hallervorden, auch Stadelmann bei interstitieller Hepatitis eine je nach dem Grade der Erkrankung mehr weniger hochgradige Vermehrung der Ammoniakausscheidung

gegenüber dem Harnstoff. Auch in Fällen von Carcinom und von Sarcom der Leber fand sich eine geringe Vermehrung des Ammoniaks im Harn. Zu gleichen Resultaten gelangen K. A. H. Mörner und Sjöqvist[1]); doch fanden sie auch in Fällen, wo keine Leberkrankheit anzunehmen war, so bei Fettherz und Pyopneumothorax, die Ammoniakmenge im Verhältniss zu der des Harnstoffes grösser als normal.

Es ist einleuchtend, dass man bei Fortführung der hierher gehörigen Untersuchungen nunmehr die Menge des Harnstoffes getrennt von den N-hältigen Extractivstoffen des Harns und vom Ammoniak bestimmen und das Verhältniss des Harnstoffes zu dem in anderer Form ausgeschiedenen Stickstoff feststellen wird, indem wir auf diesem Wege einen tieferen Einblick in die Art der Eiweisszersetzung im gegebenen Falle gewinnen.

Ausser in den oben erwähnten Untersuchungen von K. A. H. Mörner und Sjöqvist wurde auch noch in denen von L. Bleibtreu (Pflüger's Archiv, Bd. XLIV) am Hundeharn und in den Untersuchungen Ernst Schultze's (Pflüger's Archiv, Bd. XLV) an sich selbst die verschiedenen Stickstoffcomponenten im Harn in der eben erörterten Richtung gesondert bestimmt. In gleicher Weise wurde die während des Druckes dieses Buches veröffentlichte Untersuchung von G. Gumlich (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XVII) „Ueber die Ausscheidung des Stickstoffes im Harn" durchgeführt. Bezüglich des Mischungsverhältnisses der Stickstoffcomponenten des normalen Harnes bei verschiedenartiger Nahrung findet er als mittleres Verhältniss derselben zum Gesammtstickstoff (dieser = 100 gesetzt) folgende relative Mengen:

	Harnstoff-N	Ammoniak-N	Extractivstoff-N
bei gemischter Kost . .	85·57	4·95	9·48
„ animalischer Kost . .	87·07	4·77	8·16
„ vegetabilischer Kost .	79·20	4·10	16·70

wobei die relative Verminderung des Extractivstoff-N bei Fleischkost und die starke relative Vermehrung desselben bei der Pflanzenkost am meisten auffällt. Bezüglich des zeitlichen Verlaufes der Ausscheidung der einzelnen Stickstoffcomponenten ergab sich als sehr bemerkenswerthes Resultat, dass das Maximum des Extractivstoff-N mit grosser Regelmässigkeit einen Tag später auftrat als das des Gesammtstickstoffes des Harnes und des Ammoniaks, welche ihrerseits im Grossen und Ganzen zusammenfielen.

Sehr lehrreich sind die Ergebnisse, welche Gumlich bei der in gleicher Richtung durchgeführten Untersuchung der Harne bei verschiedenen fieberhaften und chronischen fieberlosen Krankheiten erhalten hat. Wir müssen uns hier darauf beschränken, die Resultate, deren eigentlicher Werth in den Zahlenbelegen enthalten ist, in den daraus gezogenen Schlüssen wiederzugeben. Bei hohem Fieber war eine relative Verminderung des Harnstoffes constant.

[1]) Skandinav. Archiv für Physiol. II. Bd.

Sie wurde ausgeglichen durch eine vermehrte Ausscheidung des Stickstoffes der Extractivstoffe. Auch das Ammoniak war im Fieber durchschnittlich relativ vermehrt. Im Harne von Diabetikern fällt der relativ hohe Gehalt an Ammoniakstickstoff auf; die Menge des Extractivstoff-N im Harne ist eine relativ äusserst geringe, Letzteres hängt mit der reichlichen Fleischnahrung der Diabetiker zusammen. Vorgeschrittene Lebercyrrhose, schwere Anämie, Herzfehler im Stadium der Insufficienz gehen mit relativer Verminderung des Harnstoffes, Vermehrung des Ammoniaks und des Extractivstoff-N einher. Für den erhöhten Ammoniakgehalt wird in den beobachteten Fällen die beeinträchtigte Leberfunction, für den des Extractivstoff-N, wenigstens zum grössten Theile, die geringe Nahrungsaufnahme verantwortlich gemacht. Bei Nierenkranken findet kurz vor oder während acut auftretender schwerer urämischer Erscheinungen eine relativ reichlichere Ammoniakausscheidung statt. Die N-hältigen Extractivstoffe werden erst mit der Beendigung des Anfalles in relativ beträchtlich vermehrter Menge ausgeschieden. Gumlich zieht daraus den Schluss, dass der urämische Anfall durch die Ansammlung dieser Extractivstoffe in den Geweben oder den Säften bedingt wird, oder wenigstens mit der vermehrten Menge derselben im Zusammenhange steht.

Sowohl bei Gesunden als bei Kranken ist, wenn das Körpergewicht schnell abnimmt, die Ausscheidung von N-hältigen Extractivstoffen vermehrt. Diese Thatsache im Zusammenhange mit Beobachtungen bei fieberhaften Erkrankungen weisen darauf hin, dass der Zerfall stickstoffhaltiger Gewebsbestandtheile relativ mehr „Extractivstoffe“ liefert, als der Zerfall von stickstoffhältigen Nahrungsstoffen.

Urämie. Jener in eclamptischen Convulsionen gipfelnde Symptomencomplex, den die Kliniker als Urämie bezeichnen, muss zu einem grossen Theile auf Retention von Harnstoff im Blute zurückgeführt werden. Hunde starben nach subcutaner Injection von Harnstoff von 1% des Körpergewichtes nach vorausgegangenen Krämpfen (Gréhant und Quinquaud), dabei ist es keinesfalls nothwendig, dass, wie Frerichs annahm, der Harnstoff sich im Blute zu kohlensaurem Ammon zersetze. Doch ist nicht ausgeschlossen, dass die Retention auch der anderen Harnbestandtheile, ja die mangelhafte Ausscheidung des Wassers selbst urämische Anfälle erzeugen kann. Meissner sah nach Einspritzungen von Kreatinin in das Blut von Hunden bei diesen Mattigkeit und Zuckungen auftreten; Ranke, Claude Bernard, Traube, Feltz und Ritter beziehen die urämischen Erscheinungen auf Anhäufung von Kalisalzen im Blute; Traube zeigte, dass schon ein vermehrter Wassergehalt des Gehirnes (Oedem), wie er in Folge verminderter Nierensecretion auftritt, comatöse Zustände, die der Urämie ähneln, erzeugen könne. Landois[1]) sah eclamptische Convulsionen auftreten, als er die Oberfläche der motorischen Regionen des Grosshirnes direct mit

---

[1]) Die Urämie. Wien und Leipig 1890.

verschiedenen im Harn vorkommenden Substanzen — Kreatinin, Kreatin, Kaliumbiphosphat, Uratsediment des Menschenharns — bestreute. In dieser Weise applicirt, war Harnstoff unwirksam, Ammoniumcarbonat, Natrium- und Kaliumchlorid, Leucin schwach wirksam. Demgemäss findet Landois das Wesen der Urämie in einer toxischen Einwirkung solcher Substanzen auf das Gehirn, welche normaler Weise durch den Urin entleert werden sollen.

In einem durch exquisite Schrumpfniere bedingten Fall von Urämie beobachtete R. Fleischer einen bedeutenden Abfall der ausgeführten Harnstoffmenge — bis zu 2·5 Grm. pro die — vor und während des urämischen Anfalles, hingegen stieg nach dem Aufhören der urämischen Symptome die Harnstoffausfuhr trotz mangelhafter Nahrungszufuhr auf 30—40 Grm.

§. 8. Chemisches Verhalten, Darstellung und Nachweis des Harnstoffes.

1. Der reine Harnstoff krystallisirt in langen, weissen, vierseitigen, wasserfreien Prismen (Fig. 10), von kühlendem,

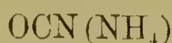
Fig. 10.



a Harnstoffkrystalle. *b* rhombische und *c* hexagonale Tafeln von salpetersaurem Harnstoff.

salpeterähnlichem Geschmack; er ist leicht löslich in heissem Wasser, löslich in 1 Theil kaltem Wasser und in 5 Theilen Alkohol, in Aether ist er fast unlöslich. Die Lösung reagirt neutral.

Künstliche und synthetische Darstellung. Der Harnstoff ist isomer mit dem isocyansauren Ammonium. Verdampft man eine wässerige Lösung dieses Salzes, so entsteht daraus durch Atomumlagerung Harnstoff




$$OCN(NH_4) \qquad\qquad CO\langle^{NH_2}_{NH_2};$$

isocyansaures Ammonium wird zu Harnstoff.

Diese Reaction war es, durch welche es Wöhler (1828) den Harnstoff und damit zum ersten Male eine im Thierkörper entstehende organische Substanz künstlich darzustellen gelang.

Zur Darstellung von Harnstoff im Grossen dient noch immer die Methode Wöhler's; doch anstatt das cyansaure Ammon aus Cyansäure und trockenem Ammoniakgas zu bereiten und die wässerige Lösung desselben durch Eindampfen in Harnstoff umzuwandeln, setzt man eine wässerige Lösung von rohem, isocyansaurem Kalium mit der äquivalenten Menge schwefelsaurem Ammon um, aus dem isocyansauren Ammoniak entsteht beim Verdampfen zur Trockne sofort Harnstoff.

Man verfährt zu diesem Zwecke nach Liebig in folgender Weise: Als Ausgangsmaterial für die Darstellung des cyansauren Kalis dient Ferrocyankalium, aus welchem durch Schmelzen mit Pottasche Cyankalium frei gemacht wird, das man weiter mittelst Mennige zu isocyansaurem Kali oxydirt. Ein Gemisch von 8 Gewichtstheilen vorher entwässertem Blutlaugensalz und 3 Gewichtstheilen kohlensaurem Kali wird bei mässigem Feuer zum Schmelzen erhitzt, bis eine herausgenommene Probe zu einem milchweissen Glase erstarrt. In die etwas abgekühlte, aber noch flüssige Masse werden nun 15 Gewichtstheile Mennige in kleinen Portionen eingetragen, darauf erhitzt man wieder einige Zeit unter Umrühren, bis sämmtliche Mennige reducirt ist und giesst dann die Masse auf eine Eisenplatte aus. Nach dem Erkalten wird die Schmelze in kleine Stücke zerschlagen und das rohe isocyansaure Kalium mit einer Lösung von 8 Gewichtstheilen Ammoniumsulfat in 40—50 Gwth. Wasser aufgeweicht, filtrirt, die Flüssigkeit auf ein kleines Volumen verdunstet, nach dem Erkalten von dem auskrystallisirten Kaliumsulfat abfiltrirt und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Aus dem Rückstande wird der Harnstoff mit kochendem 90procentigem Alkohol ausgezogen und man erhält nach dem Verdunsten des Extractes farblose Krystalle von Harnstoff, ein Viertel des angewendeten Blutlaugensalzes betragend.

Zur Gewinnung von Harnstoff aus dem Harn dampft man diesen auf dem Wasserbade bis zur Syrupdicke ein, trennt den Harnstoff von den anorganischen Salzen und der Harnsäure durch Ausziehen mit absolutem Alkohol. Das alkoholische Filtrat wird wieder zum Syrup eingedampft. — Zum Rückstand fügt man vorsichtig unter Abkühlung von salpetriger Säure freie Salpetersäure hinzu, wobei ein dicker Krystallbrei von salpetersaurem Harnstoff entsteht. Diesen trennt man von der Mutterlauge durch Absaugen auf dem Saugfilter und Pressen zwischen Fliesspapier. Um nun aus dieser Verbindung chemisch reinen Harnstoff abzuscheiden, wird dieselbe behufs Entfärbung zunächst aus heissem Wasser unter Zusatz von wenig Thierkohle umkrystallisirt, hierauf werden die Krystalle in Wasser von circa 30° C. gelöst, die Lösung mit reinem Baryumcarbonat übersättigt und auf dem Wasserbade zur Trockne verdunstet. Der pulverisirte Rückstand

wird mit absolutem Alkohol extrahirt, das Extract auf dem Wasserbade zur Krystallisation eingeengt, dann in die Kälte gestellt, bis sich der Harnstoff ausgeschieden hat. Die von der Mutterlauge eingehend getrennten Krystalle müssen zur endgiltigen Reinigung 3—5mal aus heissem Alkohol umkrystallisirt werden (Pflüger); erst dann erhält man Harnstoff, welcher im Exsiccator über Schwefelsäure sehr bald bis zum constanten Gewicht trocknet — ein Zeichen seiner chemischen Reinheit.

Neubauer entfärbte den salpetersauren Harnstoff, indem er denselben in wässeriger kochender Lösung so lange mit kleinen Mengen von Kaliumpermanganat versetzte, bis die Lösung vollkommen farblos wurde. Nach dem Verdunsten scheidet sich der salpetersaure Harnstoff vollkommen farblos aus.

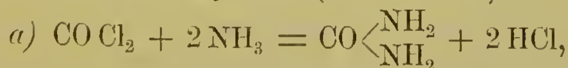
Soll eine Flüssigkeit als Harn identificirt werden, oder in einer eiterigen Flüssigkeit das Vorkommen von Harn — z. B. bei der Communication von Eiterherden mit der Niere oder mit anderen Theilen des uropoetischen Systems — constatirt werden, so geschieht dies durch den Nachweis von Harnstoff in einer solchen Flüssigkeit.

Qualitativer Nachweis des Harnstoffes im Harn. Man dampft je nach der Concentration des Harns 50—100 Ccm. desselben auf dem Wasserbade in einer Porzellanschale bis zum Syrup ein, versetzt den Rückstand noch heiss mit 100—200 Ccm. absoluten Alkohol und verreibt die Masse sorgfältig; nach dem Erkalten filtrirt man und verdampft den alkoholischen Auszug. Der bleibende Syrup wird nach völligem Erkalten mit reiner Salpetersäure versetzt, es scheidet sich salpetersaurer Harnstoff aus. Dieser wird auf einer porösen Thonplatte abgesogen und durch Behandeln mit Baryumcarbonat in Harnstoff übergeführt. Zur Prüfung desselben dienen zunächst folgende Proben: 1. Die Bildung von Biuret (s. d.), 2. Verhalten der wässerigen Lösung gegen unterbromigsaures Natron (s. pag. 47) und 3. die Bildung von salpetersaurem oder oxalsaurem Harnstoff (s. pag. 47).

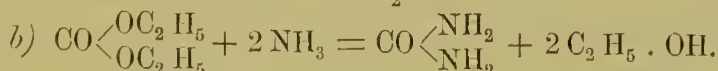
Um Harnstoff in einer Flüssigkeit nachzuweisen, die Eiweisskörper enthält, bringt man die Flüssigkeit durch Zusatz von Essigsäure auf möglichst neutrale Reaction und versetzt dieselbe mit dem vierfachen Volum starken Alkohols. Nach mehrstündigem Stehen wird vom Coagulum abfiltrirt, der Weingeist auf dem Wasserbade verjagt und der Rückstand wieder mit absolutem Alkohol extrahirt. Der nach dem Verdunsten dieses Auszuges bleibende Rückstand wird in wenig Wasser gelöst und mit der Lösung werden die sub 2 und 3 bezeichneten Proben ausgeführt.

Die Synthese der Harnstoffes als Diamids der Kohlensäure gelang nach mehreren Methoden, welche allgemein zur Bildung von Säureamiden führen.

1. Durch Einwirken von Ammoniak auf *a)* Carbonylchlorid oder auf *b)* Kohlensäureäthyäther (Natanson).

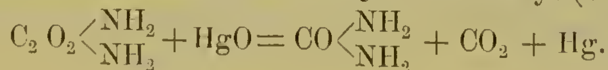


$$a)\quad CO\,Cl_2 + 2\,NH_3 = CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} + 2\,HCl,$$



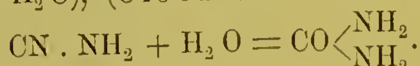
$$b)\quad CO\langle{}^{OC_2H_5}_{OC_2H_5} + 2\,NH_3 = CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} + 2\,C_2H_5 . OH.$$

2. Durch Erhitzen von Oxamid mit Quecksilberoxyd (Williamson).



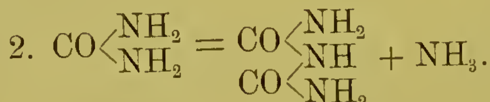
$$C_2O_2\langle{}^{NH_2}_{NH_2} + HgO = CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} + CO_2 + Hg.$$

3. Durch Einwirkung schwacher Säuren auf Cyanamid (Anlagerung eines Moleküls H_2O), (Cloëz und Canizzaro).



$$CN . NH_2 + H_2O = CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2}.$$

1. Zersetzungen des Harnstoffes. Die Harnstoffkrystalle schmelzen bei 132° C. Bei höherer Temperatur zersetzen sie sich unter Abgabe von Ammoniak und gehen dabei in Biuret über



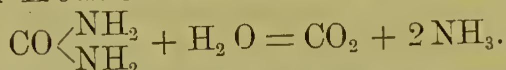
$$2. CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} = \begin{matrix} CO\langle{}^{NH_2}_{NH} \\ CO\langle{}_{NH_2} \end{matrix} + NH_3.$$

Harnstoff Biuret

Das Biuret ist somit durch Austritt von 1 Molekül Ammoniak aus 2 Molekülen Harnstoff entstanden. Löst man die Schmelze in Wasser, setzt Natronlauge und einige Tropfen sehr verdünnter Kupferlösung hinzu, so erhält man eine violette Färbung (Biuretreaction). Bei weiterem Erhitzen des Biurets entsteht Ammoniak und Cyanursäure.

3. Uebergiesst man ein Harnstoffkryställchen in einem Porzellanschälchen mit einem Tropfen fast concentrirter wässeriger Furfurollösung und fügt zugleich einen Tropfen Salzsäure von etwa 1·10 specifisches Gewicht hinzu, so bemerkt man eine sehr rasch von Gelb, durch Grün, Blau in Violett übergehende Färbung, welche sich nach einigen Minuten in ein prachtvolles Purpurviolett umwandelt (Hugo Schiff). Aeltere Furfurollösungen färben sich auf Zusatz von concentrirter Salzsäure nach kurzer Zeit blassroth. Um einem hierdurch möglichen Irrthum zu entgehen, stellt man sich eine solche Mischung (2 Ccm. Furfurollösung und 4—6 Tropfen Salzsäure) her und löst in ihr einen kleinen Harnstoffkrystall auf; es tritt dann nach wenig Minuten eine tiefviolette Färbung auf, welche allmälig nussfarben wird; schliesslich scheidet sich eine schwarze Substanz aus.

4. Von Wasser und verdünnten Säuren wird der Harnstoff bei längerem Kochen, ebenso durch concentrirte Schwefelsäure, Phosphorsäure und heissen alkalischen Laugen unter Aufnahme von Wasser in Kohlensäure und Ammoniak zerlegt:



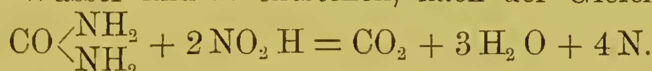
$$CO\langle{}^{NH_2}_{NH_2} + H_2O = CO_2 + 2NH_3.$$

Die gleiche hydrolytische Spaltung des Harnstoffes bewirken mehrere Arten der Spaltpilze, welche die alkalische Harngährung (s. d.) erregen.

Auf die Spaltung des Harnstoffes durch concentrirte Schwefelsäure in Kohlensäure und Ammoniak beruht die älteste Bestimmungsmethode des Harnstoffes von Heinz und Ragsky und die neueste nach Kjeldahl. Bei ersterer wurde das Ammoniak als Platinsalmiak gewogen, bei letzterer wird das Ammoniak aus der mit Natronlauge alkalisch gemachten Flüssigkeit abdestillirt und titrimetrisch bestimmt.

Die Zerlegung des Harnstoffes durch heisse alkalische Lösungen bildet die Grundlage von Bunsen's Bestimmungsmethode. Der mit alkalischer Chlorbariumlösung versetzte und filtrirte Harn wird im zugeschmolzenen Rohr erhitzt, dabei zerfallen der Harnstoff (und auch die stickstoffhältigen Extractivstoffe des Harnes) in Kohlensäure und Ammoniak; die Kohlensäure wird in Form von kohlensaurem Baryt abgeschieden, gewogen und auf Harnstoff berechnet.

5. Durch salpetrige Säure wird Harnstoff als Diamid der Kohlensäure analog anderen Amiden zerlegt, wobei Kohlensäureanhydrid, Wasser und N entstehen, nach der Gleichung:



$$CO\langle^{NH_2}_{NH_2} + 2\,NO_2H = CO_2 + 3\,H_2O + 4\,N.$$

Auf dieser Zerlegung beruht die Bestimmungsmethode des Harnstoffes von Gréhant.

6. Lässt man auf 1 Molekül Harnstoff 3 Moleküle in überschüssiger Base gelöstes unterbromigsaures Natron einwirken, so wird Harnstoff in Kohlensäureanhydrid, Wasser und Stickstoff zerlegt,



$$CO\langle^{NH_2}_{NH_2} + 3\,BrONa = 3\,BrNa + CO_2 + 2\,H_2O + N_2.$$

Auf dieser Reaction beruht die Harnstoffbestimmung nach Knop-Hüfner.

Verbindungen des Harnstoffes. Der Harnstoff tritt durch directe Addition sowohl mit Säuren, als mit Metalloxyden und selbst mit Salzen zu gut krystallisirenden Verbindungen zusammen. Von diesen wollen wir nur jene hier beschreiben, welche zum Theil für die Abscheidung und den Nachweis von Harnstoff, zum Theil auch für die Bestimmung desselben verwerthet werden.

1. Salpetersaurer Harnstoff, Harnstoffnitrat, $CON_2H_4 . HNO_3$. Die Verbindung entsteht, wenn eine concentrirte Lösung von Harnstoff mit mässig concentrirter, von salpetriger Säure freier Salpetersäure in geringem Ueberschuss versetzt wird. Beim Abkühlen der Mischung scheidet sich salpetersaurer Harnstoff in Form von weissen glänzenden Schuppen und Blättchen aus, welche unter dem Mikroskop hexagonale, hier und da auch rhombische Tafeln und sechsseitige Prismen des rhombischen Systems darstellen, welche häufig übereinander gelagert sind (Fig. 10). Die Verbindung ist im Wasser ziemlich leicht, in salpetersäurehältigem Wasser schwerer löslich.

Hat man nur geringe Mengen von Probeflüssigkeit, so kann man die Bildung von salpetersaurem Harnstoff unter dem Mikroskope verfolgen. Ein Tropfen der concentrirten wässerigen Flüssigkeit wird auf das Objectglas gegeben, dann das Ende eines Stückchens Zwirnfaden in den Tropfen gebracht und mit dem Deckgläschen bedeckt. Befeuchtet man nun das freie Ende des Fadens mit reiner Salpetersäure, so kann man bald nachher die Bildung der Krystalle an beiden Seiten des Fadens beobachten.

2. Oxalsaurer Harnstoff, $2\,CON_2H_4 \cdot C_2H_2O_4$, bildet sich beim Mischen einer concentrirten Oxalsäurelösung mit einer concentrirten Harnstofflösung und scheidet sich in rhombischen Tafeln und kurzen rhombischen Prismen aus. Die Krystalle sind in kaltem Wasser schwer löslich, ebenso in Alkohol, Aether und Amylalkohol. Beim Eindampfen seiner wässerigen Lösung verwandelt sich der oxalsaure Harnstoff in saures oxalsaures Ammon.

3. Von den Verbindungen des Harnstoffes mit Alkalisalzen ist wichtig die mit Chlornatrium, welche schon beim Eindampfen des Harnes auskrystallisirt. Von den Verbindungen des Harnstoffes mit Metallsalzen und mit Metalloxyden ist am wichtigsten die des Harnstoffes mit salpetersaurem Quecksilberoxyd und Quecksilberoxyd, auf deren Bildung die Liebig-Pflüger'sche Methode der Bestimmung des Gesammtstickstoffes im Harn beruht.

§. 9. Bestimmung des Gesammtstickstoffes durch Titrirung nach Liebig-Pflüger.

Das folgende, mit einfachen Hilfsmitteln und in wenig Zeit ausführbare Verfahren wurde ursprünglich zur Bestimmung des wirklichen Harnstoffgehaltes im Harn angewendet. Pflüger und Bohland zeigten jedoch, dass mit dem angeblichen Harnstoff annähernd der sämmtliche im Harn enthaltene Stickstoff erhalten wird.

Princip der Methode. Wird eine Harnstofflösung in der Concentration, wie sie der Harn vorstellt, mit einer Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd versetzt, so entstehen hierbei Verbindungen, welche auf ein Aequivalent Harnstoff 2, 3 und 4 Aequivalente Quecksilber enthalten. Eine vollkommene Ausfällung des Harnstoffes tritt nur dann ein, wenn der entstehende Niederschlag die Zusammensetzung $2\,CON_2H_4 \cdot Hg(NO_3)_2,\ 3\,HgO$ zeigt. Damit nun dieser Niederschlag sich bilde, müssen folgende Bedingungen erfüllt werden: 1. Es muss die bei der Bildung dieses Niederschlages frei werdende Salpetersäure neutralisirt werden; 2. die Neutralisation ist mit Normalsodalösung vorzunehmen (verdünnte Sodalösung gibt zu hohe, concentrirtere zu niedere Werthe); 3. man neutralisirt erst dann, wenn die Lösung bereits mit der zur völligen Fällung des Harnstoffes erforderlichen Menge der Quecksilberlösung versetzt ist; 4. diese Menge der Quecksilberlösung ist der Harnstofflösung nicht in einzelnen Portionen, sondern auf einmal zufliessen zu lassen. Der fehlende kleine Rest der Quecksilberlösung wird nachträglich zugefügt.

Sämmtlicher Harnstoff, sowie annähernd alle stickstoffhältigen Bestandtheile des Harnes sind ausgefällt, wenn sich in der Flüssigkeit noch ein kleiner Ueberschuss von Quecksilberoxydsalz in Lösung befindet; dessen Nachweis bildet die Endreaction. Sie wird ausgeführt, indem man einen Tropfen der

zu titrirenden Lösung mit Soda oder Natriumbicarbonat in Berührung bringt, das überschüssige Quecksilbersalz gibt dann einen gelben Niederschlag von Quecksilberoxyd oder basischem Quecksilbersalz.

Diese Bestimmungsmethode ist im Harn erst dann ausführbar, wenn aus demselben früher die Phosphorsäure und Salzsäure entfernt wurden. Es geben nämlich die Phosphate mit salpetersaurem Quecksilberoxyd ebenfalls einen Niederschlag: anderseits beeinflussen die im Harn vorhandenen Chloride die Fällung des Harnstoffes dadurch, dass das salpetersaure Quecksilberoxyd sich mit den Chloriden zu Quecksilberchlorid umsetzt, welches letztere den Harnstoff nicht fällt; man erhält also einen Niederschlag der Harnstoffquecksilberverbindung erst dann, nachdem sämmtliche Chloride sich mit Quecksilbernitrat umgesetzt haben, so dass man bei Gegenwart von Chloriden mehr Mercurinitrat verbraucht als die stickstoffhältigen Bestandtheile allein zu ihrer Fällung bedürfen.

In welcher Weise man die Phosphorsäure und Salzsäure aus dem Harn entfernt s. pag. 52, sub 1 und 2.

Erfordernisse: 1. Reine 2procentige Harnstofflösung zur Feststellung des Titres der Quecksilberlösung. 2. Eine Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd. 3. Barytmischung. 4. Normalsodalösung. 5. Sodalösung zur Prüfung der Endreaction.

Herstellung der Lösungen.

1. Zweiprocentige Harnstofflösung. Man löst 2 Grm. reinen, im Vacuum über Schwefelsäure getrockneten Harnstoff (s. pag. 45) in wenig Wasser auf und verdünnt, bis die Flüssigkeit ein Volum von genau 100 Ccm. erreicht. 10 Ccm. dieser Lösung enthalten genau 200 Mgrm. Harnstoff.

2. Titrirte Mercurinitratlösung. Die Quecksilberlösung zur Bestimmung des Harnstoffes im Harn muss so concentrirt sein, dass 20 Ccm. derselben gerade hinreichen, um den Harnstoff in 10 Ccm. der dargestellten Lösung (200 Mgrm. Harnstoff) vollkommen auszufällen; es wird dann 1 Ccm. der Quecksilberlösung 10 Mgrm. Harnstoff entsprechen. Die Lösung muss zu diesem Zwecke eine Menge Oxyd enthalten, welche hinreicht, dass aller Harnstoff mit 4 Aequivalenten Quecksilberoxyd gefällt wird, und ausserdem noch einen geringen Ueberschuss, um die vollständige Fällung des Harnstoffes in der Probe mit kohlensaurem Natron anzuzeigen. Liebig hat gefunden, dass auf 100 Mgrm. Harnstoff, welchen nach der Rechnung 720 Mgrm. Quecksilberoxyd entsprechen, in 10 Ccm. der Quecksilberlösung ein Plus von 52 Mgrm. Oxyd, also zusammen 772 Mgrm. vorhanden sein müssen, um auch in verdünnten Flüssigkeiten eine deutliche Reaction auf Quecksilberoxyd mit kohlensaurem Natron zu erhalten, also im Liter 77·2 Quecksilberoxyd.

Diese Lösung wird bereitet:

a) Aus Quecksilberoxyd. Man wägt 77·2 Grm. reines, bei 100° getrocknetes Quecksilberoxyd ab, löst es in einer Porzellanschale unter gelindem Erwärmen in möglichst wenig Salpetersäure, dampft zur Syrupdicke ab und verdünnt auf 1 Liter. Sollte sich basisches Salz abscheiden, so setzt man tropfenweise so viel Salpetersäure hinzu, bis der Niederschlag eben wieder verschwunden ist.

b) Aus salpetersaurem Quecksilberoxydul. Dieses muss durch Erhitzen mit Salpetersäure in Mercurinitrat überführt werden. Am zweckmässigsten wird die Lösung

c) aus reinem Quecksilber bereitet. Um einen Liter der titrirten Quecksilberlösung zu erhalten, wägt man 71·48 Grm. Quecksilber ab, bringt es in

ein geräumiges Becherglas, fügt das 5fache Gewicht reiner Salpetersäure von 1·425 spec. Gew. hinzu und erwärmt im Wasserbad bis Alles gelöst ist. Man dampft ab, bis die Lösung ganz farblos geworden, fügt auf's Neue wiederholt einige Tropfen Salpetersäure hinzu, bis man keine Spur von gelben Dämpfen mehr entweichen sieht. Ein Tropfen der Lösung darf sich mit Chlornatriumlösung nicht trüben (Abwesenheit von Mercuronitrat). Nun dampft man langsam weiter ab, bis die Flüssigkeit wieder einen Stich in's Gelbliche angenommen hat — in diesem Momente ist alle überschüssige Salpetersäure verjagt und bereits eine Spur von basischem Salz vorhanden. Das weitere Einengen wird nun unterbrochen und die einen dicklichen Syrup bildende Flüssigkeit muss genau auf einen Liter verdünnt werden.

d) Eine Quecksilbernitratlösung, welche 77·2 Grm. Quecksilberoxyd in 1 Liter Flüssigkeit enthält, zeigt bei 20° C. das spec. Gew. 1·100. Man kann sich daher eine solche Quecksilberlösung auch so herstellen, dass man eine käufliche Lösung von Quecksilberpernitrat so weit mit destillirtem Wasser verdünnt, bis sie bei 20° das specifische Gewicht von 1·100 hat. Bei der Verdünnung lässt man das nöthige Wasser, um nicht basisches Salz abzuscheiden, in die Mercurinitratlösung zufliessen und nicht etwa umgekehrt die Lösung in das Wasser. Immer thut man gut, bei der Verdünnung zunächst etwas weniger als die berechnete Menge Wasser zuzusetzen, um nach erneuerter Bestimmung des specifischen Gewichtes noch einen kleinen Zusatz von Wasser machen zu können.

Schliesslich wird die nach einem der angeführten Verfahren bereitete Quecksilberlösung nach Pflüger in folgender Weise auf ihre Richtigkeit geprüft. Man misst sich mittelst Pipette 10 Ccm. der sub 1 beschriebenen Harnstofflösung in ein Becherglas und lässt die ganze Menge der zur Fällung des Harnstoffes nothwendigen Mercurinitratlösung weniger der letzten drei Zehntel-Cubikcentimeter, also 19·7 Ccm. auf einmal aus der Burette zufliessen, hierauf wird ohne Verzug mit der entsprechenden Menge Normalsodalösung neutralisirt (wozu meistens 11—12 Ccm., jedenfalls weniger als 20 Ccm. derselben ausreichen, die ebenfalls aus einer Burette in einem Strahle zufliessen müssen) und nun wird nach dem Zusatz der letzten drei Zehntel-Cubikcentimeter auf die Endreaction geprüft. Bei Verbrauch von 19·9 Ccm. Quecksilberlösung darf der Index noch nicht kommen, sondern erst bei 20·0. Man prüft auf den Index mit Sodalösung auf einer Glasplatte mit schwarzer Unterlage und lässt die Tropfen stehen, so dass man vergleichen und die oft erst nach Minuten auftretende Farbenveränderung beobachten kann.

Vor der definitiven Stellung der Quecksilberlösung wird dieselbe meistens zu concentrirt sein; um nun das richtige Verhältniss darzustellen, wird man mit Wasser verdünnen. Es wäre z. B. die zu stellende Lösung von 19·8 auf 20·0 Ccm. zu bringen, dann müssen zu je 19·8 Ccm. Quecksilberlösung 0·2 Ccm., oder zu 980 Ccm. der Lösung 20 Ccm. destillirtes Wasser hinzugefügt werden, wobei auf die vollkommene Mischung beider Flüssigkeitspartien geachtet werden muss.

3. Barytmischung. Eine Mischung von 1 Volum einer kalt gesättigten Lösung von salpetersaurem Baryt und 2 Volumina kalt gesättigten Barytwassers.

4. Normalsodalösung. Man erhitzt im gewogenen Tiegel im Sandbad chemisch reines Natriumcarbonat bis es nicht mehr an Gewicht verliert und löst 53 Grm. im Liter Wasser; oder man bereitet sich eine solche Lösung vom spec. Gew. 1·053. Man bestimmt darauf durch Titration einer 2procentigen Harnstofflösung diejenige Menge Sodalösung, welche zur fast vollständigen Neutralisation der beim Titriren frei werdenden Säure erforderlich ist; es ist zweckmässig, sich die hierbei für je 10—20 Ccm. Quecksilberlösung ausreichenden Mengen Sodalösung tabellarisch anzumerken.

Bevor man an die Titration geht, muss man berücksichtigen, ob die Beschaffenheit des Harnes eine solche ist, welche ihn für die Anwendung dieser Bestimmungsmethode geeignet macht. Es ist dies nicht der Fall, wenn 1. der Harn sich in voller ammoniakalischer Gährung befindet; nur wenn blos die ersten Anfänge der Gährung

auftreten, braucht man auf das kohlensaure Ammon keine Rücksicht zu nehmen, 2. der Harn darf kein Leucin oder Tyrosin enthalten, wie dies bei acuter Phosphorvergiftung und bei acuter Leberatrophie vorkommt. Es addirt sich nämlich in einem solchen Falle zum N-Gehalt des Harnstoffes nicht der N-Gehalt des Leucins, sondern das $1^3/_4$fache dieses Werthes (Salkowski). Bei einer erheblichen Menge von Leucin würde der Gesammtstickstoff zu hoch gefunden werden. 3. Eine Anzahl heterogener und durch Medicamente eingeführter Stoffe beeinträchtigen die Reaction, indem sie entweder wie die Amidosäuren die Endreaction hinausschieben, oder indem sie wie die Salicylsäure, Benzoësäure durch Quecksilberoxydnitrat ebenfalls gefällt werden. Die letztgenanten Säuren können übrigens durch Silbernitrat aus dem Harn vollständig entfernt werden, wonach dieser für die Bestimmung brauchbar wird.

Enthält der Harn Eiweiss, so muss dasselbe vor der Bestimmung entfernt werden. Man erhitzt eine gemessene Menge des Harnes, nachdem man mit einigen Tropfen Essigsäure versetzt hat, in einem langhalsigen Glaskolben im Wasserbade, bis alles Albumin coagulirt ist, lässt nun die Flüssigkeit im verschlossenen Glaskolben erkalten, filtrirt, wäscht mit nur so viel Wasser nach, bis das Filtrat das ursprüngliche Volum des Harnes erreicht hat, und verwendet das Filtrat zur N-Bestimmung.

Die Gegenwart von Jod- und Bromalkalien im Harn nach medicamentöser Zufuhr dieser Salze ist bei dieser Bestimmungsmethode in gleicher Weise wie die der Chloride störend, sie werden wie diese letzteren mittelst Silbernitrat aus dem Harn entfernt.

Schätzung der Harnstoffmenge nach dem specifischen Gewichte des Harnes. Als eine der Bedingungen für die Gesammtstickstoffbestimmung im Harne nach Pflüger wurde pag. 48 angeführt, dass die zur Fällung des Harnstoffes nothwendige Menge an Mercurinitrat auf einmal zugesetzt werde. Um dieses Postulat erfüllen zu können, muss man doch den Gehalt des Harnes an Harnstoff schon im Voraus kennen.

Man erreicht dies in einer für den Praktiker ausreichenden Weise durch Schätzung der Harnstoffmenge nach dem specifischen Gewichte des Harnes. Wie auf pag. 9 erwähnt, wird das specifische Gewicht eines Harnes, der frei von Zucker, Eiweiss und nicht sehr arm an Chlornatrium ist, hauptsächlich von seinem Gehalt an Harnstoff und an anorganischen Salzen bestimmt. Dabei zeigt die Erfahrung, dass ein Harn mit einem specifischen Gewicht von 1010 etwa 1% Harnstoff enthält; bei einer Dichte unter 1015 ist meist weniger als 1·5% Harnstoff enthalten; eine Dichte von 1015—1020 entspricht einem Gehalte von 1·5—2% Harnstoff. Bei einer Dichte, welche grösser als 1020, enthält der Harn immer über 2%, und zwar steigt der Harnstoffgehalt oberhalb dieser Grenze viel rascher als die Dichte, so dass ein Harn von 1030 spec. Gew. über 4% Harnstoff enthält. In einem an Chloriden sehr armen Fieberharn finden sich bei einer Dichte von 1020 manchmal 3—4% Harnstoff.

Ausführung der Bestimmung im Harne.

1. Man entfernt aus dem Harne die Phosphorsäure (s. o.) und gleichzeitig auch die Schwefelsäure. Zu dem Zwecke misst man von dem Harne 50 Ccm. mit einer Pipette ab, gibt 25 Ccm. der Barytmischung hinzu, lässt eine Zeit lang stehen und filtrirt dann durch ein nicht angefeuchtetes Filter. Von diesem Filtrate misst man sich für jede Probe 15 Ccm., enthaltend 10 Ccm. Harn, in ein Becherglas ab.

Reicht bei sehr phosphorreichen Harnen ein halbes Volum der Barytmischung zur vollständigen Ausfällung der Phosphorsäure und Schwefelsäure nicht aus, so fügt man dem Harne ein gleiches Volum der Harnbarytmischung hinzu und verfährt wie oben; vom Filtrate nimmt man aber auch diesmal eine 10 Ccm. des ursprünglichen Harns entsprechende Probe.

2. Man neutralisirt die dem Filtrat entnommene Probe genau mit Salpetersäure; damit die zur Neutralisation erforderliche Menge genau gemessen werden könne, wird die Salpetersäure aus einer Burette zufliessen gelassen.

3. Es wird in einer 10 Ccm. des ursprünglichen Harnes entsprechenden Probe die Menge der zur Entfernung der Chloride, eventuell auch der Bromide und Jodide nothwendigen titrirten Silberlösung bestimmt. Darauf versetzt man das neutralisirte Harnbarytgemenge mit der zur vollständigen Ausfällung der Chloride (eventuell Bromide und Jodide) erforderlichen, aus der früheren Bestimmung bekannten Menge der Silbernitratlösung.

Zu diesem Zwecke wird man mit Vortheil das von Habel und Fernholz angegebene Verfahren der Chloridebestimmung anwenden: Man misst sich 15 Ccm. der Harnbarytmischung ab, säuert dieselbe, nach der Neutralisation, mit zehn Tropfen verdünnter Salpetersäure (vom spec. Gew. 1·119) an und setzt so lange von der Silberlösung 1 Ccm. (= 0·01 Grm. Kochsalz) hinzu, als man die Entstehung des Niederschlages von Chlorsilber bemerken kann, hierauf filtrirt man eine kleine Portion in ein Reagensgläschen ab und prüft, ob durch Zusatz von 1—2 Tropfen der Silberlösung eine Trübung entsteht: ist diese stark, so giesst man das Ganze in's Becherglas zurück, setzt 0·1 Ccm. der Silberlösung zu und prüft von Neuem, bis die durch 2 Tropfen Silberlösung erzeugte Trübung nicht mehr besonders stark ist, hierauf filtrirt man in ein zweites Reagensgläschen eine ebenso grosse Portion ab und versetzt sie mit 2 Tropfen einer 1procentigen Kochsalzlösung. Ist die Trübung eben so stark, wie die durch 2 Tropfen der Silberlösung, so hat man den richtigen Punkt getroffen. Hierauf setzt man genau so viel Cubikcentimeter von der Silberlösung zu einer mit zehn Tropfen der Salpetersäure angesäuerten neuen Probe und vergleicht im Filtrate die Intensität der Trübungen durch zwei Tropfen Silberlösung und durch zwei Tropfen 1procentiger Kochsalzlösung.

Ist die Trübung durch Kochsalz stärker, so setzt man um 0·05 Ccm. der Silberlösung weniger zu und vergleicht die Trübungen

im Filtrate. Man setzt dann so viel mehr oder weniger von der Silberlösung hinzu, als dem Unterschiede beider letztgefundenen Punkte entspricht und setzt dies so lange fort, bis eine gleiche Menge von salpetersaurem Silberoxyd und Kochsalz eine gleiche Trübung im Filtrate erzeugen.

Dies Verfahren lässt sich nach Pflüger und Bohland abkürzen, wenn man die Chloride im Barytfiltrat zuerst direct nach Mohr (s. §. 35) titrirt, und dann bei der Ausfuhrung der Methode von Habel und Fernholz, je nach der Concentration des Harnes, mit 1—2 Ccm. Silberlösung weniger beginnt als man nach Mohr verbraucht hat.

4. Nun wird mit der Mercurinitratlösung die Harnstoffbestimmung zu Ende geführt. Man lässt jene Menge derselben, welche zur vollständigen Fällung des nach dem specifischen Gewichte des Harns geschätzten Harnstoffes als Minimum ausreicht, auf einmal zufliessen unter fortwährendem Umrühren und neutralisirt unmittelbar darauf mit der ganzen dem verbrauchten Volum der Quecksilberlösung entsprechenden Menge Normalsodalösung. Nimmt das Gemenge hierauf eine gelbliche Farbe an, so ist die Quecksilberlösung im Ueberschuss zugesetzt worden und man muss eine neue Bestimmung machen. Bleibt das Gemenge jedoch weiss und bleibt auch ein aus der Probe herausgenommener Tropfen auf einer auf schwarzem Tuche befindlichen Glasplatte mit einem dicken Tropfen aufgeschwemmten Natriumbicarbonates nach dem Umrühren der beiden Tropfen schneeweiss, dann fährt man mit dem Zusatz der Quecksilberlösung vorsichtig fort, indem man erst je 0·5, dann 0·1 Ccm. zutropft und nach jedem Zusatz mit Natriumcarbonat prüft, und zwar so lange, bis die beim Zusammenbringen des weissen Niederschlages mit Natriumbicarbonat entstehende gelbliche Farbe beim Verrühren nicht mehr verschwindet. Ist dieser Punkt erreicht, dann ist man dem richtigen Werthe bis auf einige Zehntel Cubikcentimeter nahe gekommen. Diese annähernde Bestimmung dürfte für praktische Zwecke zumeist genügen; für genaue Untersuchungen hat sie jedoch die Bedeutung, dass man durch dieselbe erfahren hat, wie viel Quecksilberlösung im Minimum der fraglichen Menge des Harnfiltrates auf einmal zugesetzt werden muss, wodurch eben die Ausführung der nun folgenden endgiltigen Bestimmung ermöglicht wird.

Es wird wieder eine 10 Ccm. des ursprünglichen Harns entsprechende Menge des Filtrates abgemessen und man lässt nun dieselbe Menge Quecksilberlösung, welche im vorigen Versuche bis zum Auftreten der Endreaction verbraucht wurde, in einem Strahle möglichst schnell (in 10—15 Secunden) zufliessen, setzt unmittelbar darnach die zur Neutralisation der verbrauchten Quecksilberlösung von früheren Versuchen her als ausreichend bekannte Menge der Normalsodalösung hinzu, wonach jedoch die Mischung direct die Endreaction nicht zeigen darf. Man setzt nun der Probe von der Quecksilberlösung je 0·1 Ccm. nach dem anderen, ohne Neutralisation mit Normalsodalösung zu, bis ein aus der Mischung genommener Tropfen in Berührung mit Natriumbicarbonat gelb wird. Tritt diese Endreaction schon nach Zusatz von 0·1—0·2 Ccm. Quecksilberlösung ein, dann ist

die Titrirung als beendet zu betrachten. Bedarf es jedoch hierzu einer grösseren Menge, so muss man so lange mit dem Zusatze der Quecksilberlösung fortfahren, bis die Endreaction mit dem Bicarbonatbrei erhalten wird und dann eine neue Titrirung in der geschilderten Weise vornehmen, nämlich man muss die ganze zuletzt verbrauchte Quecksilberlösung in einem Strahle aus der Burette möglichst rasch zufliessen lassen, hierauf schwenkt man rasch das Becherglas, damit der Harn sich möglichst gut mische und lässt dann so schnell als möglich die vorher bekannte Sodalösung unter fortwährender Rotation zufliessen. Je kleiner die Zeit, welche für den Zusatz der Quecksilbersolution, Mischung mit dem Harne und totale Neutralisation verfliesst, desto weisser bleibt die Mischung, wenn der Endpunkt noch nicht überschritten ist. Ist dann zum Auftreten des wahren Index nur noch 0·1 Ccm. Mercurinitrat erforderlich, so kann man die Bestimmung als beendet betrachten.

Bezüglich der *richtigen Beurtheilung des Index* ist noch Folgendes zu beachten. Viele Harne zeigen selbst nach unzureichendem Quecksilberzusatz, in der gemischten Region des Tropfens, einen mehr oder weniger gelblichen Schein, oft sehr täuschend den anfangenden Index nachahmend. Trotzdem ist dies ein *falscher* Index. Er wird daran erkannt, dass, wenn man 0·1 Ccm. mehr Quecksilberlösung zu dem Harne hinzufügt, gut mischt und einen ferneren Tropfen auf der Glasplatte neben dem vorigen aufreiht, nun *derselbe falsche* Index erscheint, aber *ebenso schwach* als vorher. So bleibt es oft, wenn noch einige volle Cubikcentimeter mehr zugefügt worden sind. Es ist durchaus zweckmässig und stets von uns beachtet worden, dass alle Tropfen in regelmässiger Reihe auf der Glasplatte bleiben, so zwar, dass man das jedem Tropfen entsprechende Quecksilbervolum weiss. Es ist dies Verfahren darum so vortheilhaft, weil der wahre Index langsam und allmälig kräftiger wird. Dieser grosse Vortheil wäre undenkbar, wenn das Chlorsilber nicht beseitigt worden wäre. Der wahre Index ist positiv charakterisirt dadurch, dass, wenn z. B. bei Titration von 10 Ccm. einer 2procentigen Harnstofflösung der erste gelbliche Anflug bemerkt wird, ein weiterer Zusatz von 0·1 Ccm. Quecksilberlösung eine deutliche Steigerung des Index und eine abermalige Vermehrung von 0·1 Ccm. entschiedenes Gelbroth erzeugt.

Die Berechnung der Resultate der Titrirung ist eine sehr einfache, wenn man zu jeder Probe eine Menge Harnbarytfiltrat nimmt, welche 10 Ccm. Harn entspricht. Man hat nur die Anzahl der verbrauchten Cubikcentimeter Quecksilberlösung von bekanntem Titer (1 Ccm. Mercurinitrat entspricht 1 Cgrm. Harnstoff = 4·6 Mgrm. N) mit 10 zu multipliciren, um den Procentgehalt des Harnes an Harnstoff, beziehungsweise N zu erfahren. Da jedoch die Quecksilberlösung auf eine 2procentige Harnstofflösung gestellt ist, so ergibt sich häufig die Nothwendigkeit der Correctur der Resultate wegen der Concentration der Harnprobe. Zeigt der Harn ein specifisches Gewicht, welches einen Gehalt von mehr als 2% Harnstoff

annehmen lässt, dann kann man denselben durch Verdünnen mit Wasser auf die erwünschte Concentration bringen. Zumeist wird der Harn aber wegen Zusatz der Barytmischung und der zur Ausfällung der Chloride nothwendigen Silberlösung zu einer Flüssigkeit verdünnt, deren Harnstoffgehalt unterhalb 2% beträgt. Die für diese Fälle anzuwendende Correctur C ergibt sich nach Pflüger, wenn man von dem Volum der Harnstofflösung plus dem Volum der zur Neutralisation angewandten Sodalösung, plus dem Volum irgend einer anderen Flüssigkeit (Silberlösung), welche frei von Harnstoff hinzugefügt wurde $= V_1$, das Volum der verbrauchten Quecksilberoxydlösung $= V_2$ abzieht und die hieraus sich ergebende Differenz mit negativem Vorzeichen, mit 0·08, multiplicirt:

$$C = -(V_1 - V_2) \times 0{\cdot}08.$$

Beispiel. 15 Ccm. des Harnbarytfiltrates = 10 Ccm. Harn mit 15·35 Ccm. Silberlösung + 21·9 Ccm. Quecksilberlösung + 12·6 Ccm. Normalsodalösung versetzt, geben keinen Index mit Sodalösung; derselbe erscheint erst nach Verbrauch von 22·15 Ccm. Quecksilberlösung.

Rechnung für die Correctur:

	15·0 Ccm.	Harnbarytfiltrat (= 10 Ccm. Harn)
	15·35 „	Silberlösung
	12·6 „	Normalsodalösung
Summa	44·95	$= V_1$
	22·15	$= V_2$
Differenz	20·8	

$$C = -(V_1 - V_2) \times 0{\cdot}08 = -20{\cdot}8 \times 0{\cdot}08 = -1{\cdot}66$$
$$V \text{ corrigirt} = 22{\cdot}15 - 1{\cdot}66 = 20{\cdot}49.$$

Der Harnstoffgehalt ist hiernach 2·049%.

§. 10. Bestimmung des Gesammtstickstoffes nach Kjeldahl.

Princip. Erhitzt man organische stickstoffhältige Substanzen mit concentrirter Schwefelsäure unter Oxydation, so geht aller Stickstoff, welcher nicht als Sauerstoffverbindung in ihnen enthalten ist, in Ammoniak über. Dieses vereinigt sich mit der Schwefelsäure zu schwefelsaurem Ammon, welches, so lange überschüssige Schwefelsäure vorhanden ist, nicht flüchtig ist. Durch Uebersättigen der Lösung mit Natron- oder Kalilauge wird das Ammoniak frei gemacht und in eine Vorlage überdestillirt, in welcher sich ein abgemessenes Volumen titrirte Schwefelsäure befindet. Die Menge des von dieser gebundenen Ammoniaks erfährt man, indem man den nicht neutralisirten Theil der Schwefelsäure mit Viertelnormal-Natronlauge unter Verwendung von Cochenilltinctur zurücktitrirt. Als oxydirende Substanzen zur Beförderung der Zerstörung der organischen Substanzen werden Quecksilberoxyd, metallisches Quecksilber, übermangansaures Kalium, Kupferoxyd, Phosphorsäureanhydrid empfohlen. Zur Zerstörung der Harnbestandtheile ist die Anwendung der obengenannten oxydirenden Substanzen nicht

unbedingt nothwendig, doch beschleunigen sie die Zersetzung bedeutend, so dass deren Anwendung wegen der Zeitersparniss empfehlenswerth ist.

Erfordernisse: 1. Eine Mischung von 2 Vol. englischer Schwefelsäure mit 1 Vol. rauchender Schwefelsäure.

2. Eine Lösung von 270 Grm. Natronhydrat oder 375 Grm. Kalihydrat im Liter. Die Lösung soll keine Salpetersäure enthalten. Ist dies der Fall, so kocht man sie mit etwas Zink in einem eisernen Kessel 1 Stunde lang und bringt nach dem Erkalten die Flüssigkeit wieder auf das ursprüngliche Volum.

3. Eine Auflösung von 40 Grm. Schwefelkalium (Kalium sulfuratum depuratum) im Liter.

4. Zehntelnormal-Schwefelsäure.

5. Zehntelnormal-Kalilauge.

6. Reines metallisches Quecksilber.

7. Da die Schwefelsäure und andere Reagentien Stickstoffverbindungen enthalten können, welche bei Ausführung der Analyse für sich Ammoniak liefern, so führt man mit den für die Bestimmung dienenden Reagentien einen blinden Versuch aus, bestimmt das dabei gebildete Ammoniak und zieht die Menge desselben von der bei jeder Bestimmung im Harn sich ergebenden ab.

Ausführung.

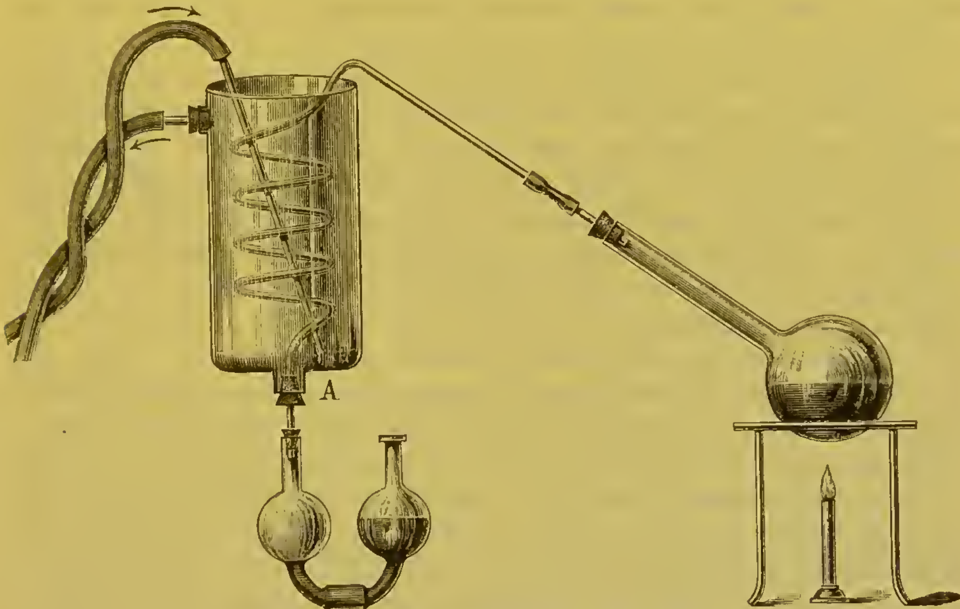
a) Oxydation des Harnes. Man bringt je nach der Concentration des Harnes 5 oder 10 Ccm. desselben in ein 200—300 Ccm. fassendes Kölbchen mit rundem Boden und langem engem Hals aus hartem Glas und fügt 5—10 Ccm. der Schwefelsäure und 0·4 Grm. metallisches Quecksilber hinzu. Hierauf wird das Kölbchen auf einem Dreifuss in einem Drahtnetz in geneigter Lage erwärmt. Erst nach der Auflösung des Quecksilbers wird die Flamme verstärkt, ein Theil des gebildeten Quecksilbersulfates bleibt in Lösung, der andere Theil bildet einen krystallinischen Niederschlag, der auch bei intensiver Erhitzung des Kölbchens ein ruhiges Kochen bedingt. Nach einer halben Stunde ist die völlige Entfärbung erreicht, worauf man immerhin noch eine Viertelstunde kochen kann.

b) Die Destillation. Nach dem Erkalten des Kölbchens wird Wasser vorsichtig zugesetzt und durch Schwenken der Flüssigkeit im Kölbchen die vollständige Auflösung des Quecksilbersalzes herbeigeführt. Hierauf wird der klare Inhalt des kleinen Kölbchens mittelst Trichters in einen grossen, circa 750 Ccm. fassenden Destillationskolben übergegossen und das kleine Kölbchen einige Mal nachgespült. Bevor man nun zur Destillation übergeht, muss die sauere Flüssigkeit in solcher Weise mit Natronlauge vorsichtig übersättigt und mit dem übrigen Theile des Destillationsapparates in Verbindung gebracht werden, dass dabei kein freies Ammoniak entweichen kann. Auch findet sich in der alkalischen, zu destillirenden Flüssigkeit das Ammoniak mit dem Quecksilber zu Mercuramidverbindungen vereinigt. Um aus diesen das Ammoniak frei zu machen, wird nach Wilfarth die alkalische Flüssigkeit unmittelbar vor Beginn der Destillation mit Schwefelkaliumlösung in einer Menge, welche alles Quecksilber in Sulfid überzuführen vermag, versetzt. Um bei der Destillation ein ziemlich ruhiges Kochen zu erzielen, muss 1. ein grosser Ueberschuss von freiem Alkali vermieden werden, 2. kann man der Flüssigkeit

einige Stücke granulirtes Zink zusetzen, welche eine schwache Wasserstoffentwicklung herbeiführen, wodurch das Sieden ruhiger wird. Letzteres erreicht man auch durch Zusatz einer geringen Menge Talkpulver.

Der Destillationsapparat besteht aus 1. einem grossen, 750 Ccm. fassenden, runden, langhalsigen Destillationskolben, 2. einem Schlangenkühler und 3. aus einer U-förmigen Vorlage (Peligot's Röhre). Das Schlangenrohr des Kühlers aus böhmischem, kein Alkali abgebendem Glas gefertigt, biegt sich oben noch in einen geraden, seitlich abgehenden Theil ab, welcher letztere, gelinde absteigend, ein paar Querfinger breit oberhalb seines freien, peripherischen Endes eine Unterbrechung (von etwa 1 Cm.) erleidet, die von einem kurzen, aber dicken Gummirohr überbrückt wird. Das freie Ende dieses, den

Fig. 11.



Nach Argutinsky, Pflüger's Archiv, Bd. 46.

ansteigenden Theil des Destillationsapparates darstellenden Kühlrohres trägt einen einfach durchbohrten Gummistopfen, an dem der Hals des grossen Kolbens bei der Destillation befestigt wird, wobei der Kolben über dem Brenner in schräger Stellung zu liegen kommt (s. Fig. 11). Die U-förmige Peligot'sche Röhre findet sich am unteren senkrechten Theile des Kühlrohres befestigt. Die schiefe Lage des Kolbens, der lange Hals desselben und der lange ansteigende Theil des Kühlrohres schützen vor einem Uebertreten der Lauge in die Vorlage. Die U-förmige Vorlage schliesst mit der titrirten Säure darin den Destillationsraum vollständig von der Aussenluft ab.

Die Menge der Säure, die man vorzulegen hat, schwankt je nach der Concentration des Harnes zwischen 25—50 Ccm. Zehntelnormalschwefelsäure.

Um vor der Destillation die saure Oxydationsflüssigkeit in der Weise mit der starken Natronlauge so abzusättigen, dass dabei kein Verlust an Ammoniak resultirt, berechnet man sich früher, wie viel von dieser Lauge zu der zur Oxydation genommenen Säuremenge bis zum Eintritt der alkalischen Reaction zugesetzt werden muss. Hat man die so berechnete Menge an Lauge abgemessen, so wird ungefähr $^1/_2$—$^2/_3$ davon in den grossen Destillirkolben unter gleichzeitigen Drehbewegungen zugesetzt und einige Minuten zum Abkühlen stehen gelassen. Jetzt kann man auch eine Messerspitze voll des oben erwähnten Talkpulvers zusetzen und dasselbe durch Schwenken des Kolbens in der Flüssigkeit vertheilen. Nun wird aus einem Trichter der Rest der abgemessenen Lauge in den Kolben gegossen, dann der Kolben geschüttelt, 40 Ccm. Schwefelkaliumlösung zugesetzt und der Kolben in geneigter Lage fest mit dem Kühler verbunden. Fügt man statt des Talkpulvers granulirtes Zink der zu destillirenden Flüssigkeit hinzu, so wird dieses knapp vor der Befestigung des Kolbens an den Destillationsapparat in denselben eingebracht.

Der auf dem Drahtnetz liegende Kolben wird zur Destillation nur allmälig erwärmt, erst, nachdem Kochen eingetreten, wird stark erhitzt. Nach $^3/_4$ Stunden, wobei circa 150—200 Ccm. Flüssigkeit abdestillirt wurden, ist alles Ammoniak in die Vorlage übergetreten. Ist die Destillation zu Ende, dann wird, um ein Rücksteigen des Inhaltes der Vorlage zu vermeiden, zunächst die Vorlage von dem Kühler abgenommen und erst hierauf die Flamme unter dem Destillationskolben ausgelöscht.

c) Titration. Es wird der Inhalt der Vorlage in ein Becherglas übergeführt und das Schwefelwasserstoff enthaltende Destillat mit einer Zehntelnormal-Kalilauge und mit Cochenille als Indicator titrirt. Als Endreaction ist das Verschwinden der gelben Farbe und das Auftreten der Rosafärbung ohne jede Spur von gelber Nuance anzusehen. Der Unterschied zwischen dem in die Vorlage eingefüllten Volum der Zehntelnormal-Schwefelsäure und dem Volum der zur Titration verbrauchten Lauge ergibt die Anzahl der durch Ammoniak neutralisirten Cubikcentimeter Zehntelnormal - Schwefelsäure; jeder Cubikcentimeter des Restes zeigt 1·4 Mgrm. Stickstoff an.

Berechnung. Wurden z. B. 30 Ccm. $^1/_{10}$ Normalschwefelsäure durch das entwickelte Ammoniak neutralisirt, so enthielten die zur Analyse benützten 5 Ccm. Harn 30 × 1·4 = 42 Mgrm. Stickstoff und dem entsprechend 100 Ccm. Harn 0·840 Grm. N.

Die Cochenilletinctur bereitet man durch Stehenlassen von 3 Grm. Cochenille mit 250 Ccm. einer Mischung von 1 Th. Alkohol mit 3—4 Th. Wasser. Die anfangs trübe Flüssigkeit klärt sich in einigen Tagen. Von dieser nimmt man zweckmässig immer dieselbe Menge, 20 Tropfen, zur Titration.

Man kann eine solche Analyse in $1^1/_2$—2 Stunden ohne fortwährende Ueberwachung derselben durchführen. Es gelingt mit einer Vorrichtung zum Oxydiren und einem Destillationsapparat, bis 8 Analysen täglich auszuführen. Es braucht dabei auf die Oxydation nicht sogleich die Destillation zu folgen. Bringt man die Kölbchen mit dem Oxydationsgemisch unter eine Glasglocke über Schwefelsäure, so

dass kein Ammoniak aus der Luft in dieselben eindringen kann, dann kann man die Destillation aufschieben, ohne dass hierdurch die Resultate der Analyse geändert werden.

§. 11. Bestimmung des Harnstoffes.

Wie schon pag. 35 erwähnt, ist der bei weitem grösste Theil, aber nicht sämmtlicher Stickstoff des Harnes als Harnstoff darin enthalten. Eine genaue Bestimmung des letzteren ist daher nur dann möglich, wenn es gelingt, die übrigen stickstoffhältigen Bestandtheile des Harnes vom Harnstoff zu trennen. Nach Pflüger und Bohland kann man nun durch Behandlung des Harnes mit einer Mischung, bestehend aus Phosphorwolframsäurelösung (1 : 10) mit 0·1 Volum Salzsäure von 1·124 Dichte, sämmtliche stickstoffhältigen Bestandtheile mit Ausnahme des präformirten Ammoniaks, des Harnstoffes und eines sehr geringen Restes unbekannter stickstoffhaltiger Substanzen aus dem Harn abscheiden. Wird also im Filtrate des mit obiger Mischung behandelten Harnes das präformirte Ammoniak in einer gemessenen Harnprobe nach Schlösing (s. pag. 165) gesondert bestimmt, dann steht einer genauen Bestimmung des Harnstoffes nichts mehr im Wege.

1. Bestimmung des Harnstoffes durch Erhitzen mit Phosphorsäure nach **Pflüger** und **Bleibtreu.**

Princip. In dem mit Phosphorwolframsäure und Salzsäure ausgefällten Harn wird der Harnstoff durch Kochen mit krystallisirter Phosphorsäure in Kohlensäure und Ammoniak zerlegt. Letzteres wird dabei an die Phosphorsäure gebunden, nach dem Erkalten wird Natronlauge im Ueberschuss zugesetzt, das Ammoniak in eine titrirte Säure überdestillirt und durch Resttitriren bestimmt. Nach Abzug des in einer zweiten Probe des Filtrates bestimmten präformirten Ammoniaks erhält man die dem Harnstoff entsprechende Menge desselben.

Ausführung. Es muss zuerst die Menge der angesäuerten Phosphorwolframsäurelösung, die zur Ausfällung des Harnes nöthig ist, ermittelt werden. Zu diesem Zwecke versetzt man 1 Volum des Harnes mit 2 Volumen der Phosphorwolframsäuremischung. Nach 5 Minuten filtrirt man eine Probe ab und versetzt 1 Ccm. des Filtrates mit 3 Tropfen der Phosphorwolframsäuremischung. Bleibt die Flüssigkeit 2 Minuten lang klar, so ist die Ausfällung genügend, trübt sich die Probe, so mischt man 1 Volum Harn mit 3 Volumen der Phosphorwolframsäure und prüft wie vorher. In der Regel sind 2 Volumen der Säurelösung auf 1 Volum Harn genügend. Man versetzt dann 100 Ccm. Harn mit dem ermittelten Volumen der Säurelösung und lässt die Mischung verschlossen stehen. Das Volumen der Mischung ist gleich der Summe der Volumina beider Flüssigkeiten. Nach 24 Stunden wird das Filtrat in einer Reibschale mit Kalkpulverhydrat verrieben, bis deutliche alkalische Reaction eintritt. Die Reibschale wird nun mit einer Glasplatte bedeckt, einige Stunden stehen gelassen, bis die blaue Färbung der Flüssigkeit ganz

verschwunden ist. Es wird nun wieder filtrirt, 15 Ccm. des Filtrates werden zur Bestimmung des Ammoniaks nach Schlösing benützt, weitere 15—30 Ccm. werden in einem Destillationskolben mit beiläufig 10 Grm. krystallisirter Phosphorsäure oder der entsprechenden Menge flüssiger Phosphorsäure versetzt und der Kolben in einem entsprechend eingerichteten kupfernen Trockenschrank 3 Stunden lang auf 230—260° erhitzt. Nach dem Erkalten wird der theerartige Rückstand durch Zusatz von Wasser verflüchtigt hierauf mit 70 Ccm. Natronlauge von 1·3 Dichte (21% NaHO) und 500—600 Ccm. Wasser unter denselben Cautelen, wie beim Verfahren von Kjeldahl beschrieben, versetzt, und nachdem der entstandene Nebel aus dem Kolben vollständig verschwunden ist, wozu schwaches Erwärmen ausreicht, der Destillation unterworfen. Das Destillat wird in 1 Zehntelnormal-Schwefelsäure aufgefangen und das Ammoniak wie bei der Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl durch Resttitriren bestimmt. 1 Ccm. Zehntelnormal-Schwefelsäure entspricht 1·7 Mgrm. Ammoniak. Von der so gefundenen Menge Ammoniak wird die Menge des präformirten Ammoniaks abgezogen und der Rest auf Harnstoff berechnet. Es entspricht 1 Gewichtstheil Ammoniak 1·7647 Gewichtstheilen Harnstoff.

2. Bestimmung des Harnstoffes nach vorheriger Ausfällung der stickstoffhältigen Extractivstoffe des Harnes mit bariumhydrathältiger Chlorbariumlösung und Alkoholäther nach **K. A. H. Mörner** und **John Sjöqvist.**[1])

K. A. H. Mörner und Sjöqvist beobachteten, dass bei der Behandlung des Harnes mit Phosphorwolframsäure (s. pag. 59) unter Umständen auch der Harnstoff mitgefällt wird, und zwar wird der Harnstoff durch salzsäurehältige Phosphorwolframsäure in concentrirter, 3—4procentiger Lösung besonders in der Kälte und bei längerem Stehen an und für sich gefällt; in verdünnter 1—3procentiger Lösung findet allerdings eine Fällung nur dann statt, wenn auch andere durch dieses Reagens fällbare Substanzen, wie namentlich Pepton, Amylogen und Amylodextrin, im Harne zugegen sind. Wichtig bei der Bestimmung des Harnstoffes unter Verwendung von Phosphorwolframsäure ist auch der Umstand, dass letztere häufig Salpetersäure enthält; diese kann man durch Abdampfen des Reagens mit Salzsäure daraus entfernen.

Nach Beobachtungen von G. Gumlich (Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XVII, Heft 1), zeigen die käuflichen Präparate von Phosphorwolframsäure ein verschiedenes Verhalten bei der oben geschilderten Fällung. Bei Prüfung dreier Präparate ergaben sich Differenzen bis zu 25% für den nicht fallbaren Stickstoff. Doch wurde von einem dieser Präparate im normalen Harne bei sorgfältiger Beobachtung bestimmter Cautelen, Harnstoff, wenn dessen Gehalt in den Mischungen nur gegen 1% betrug, nicht ausgefällt.

K. A. H. Mörner und J. Sjöqvist empfehlen daher folgende Methode der Harnstoffbestimmung, bei welcher überdies die gesonderte Bestimmung des präformirten Ammoniaks wegfällt:

5 Ccm. Harn werden in einem Kolben mit 5 Ccm. einer gesättigten Chlorbariumlösung, in welcher man 5% Bariumhydrat auf-

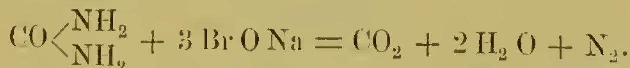
[1]) Skandin. Archiv für Physiol. 1891, Bd. II, pag. 438.

gelöst hat, gemischt. Dann werden 100 Ccm. eines Gemisches von 2 Theilen Weingeist (97%) und einem Theile Aether zugesetzt und bis zum folgenden Tage in verschlossenem Gefässe aufbewahrt. Der Niederschlag wird dann abfiltrirt und mit dem Alkoholäther ausgewaschen, was mit Hilfe der Wasserstrahlpumpe unter Verwendung von 50 Ccm. des Alkoholäthers leicht gelingt. Das Auswaschen kann auch ohne Beihilfe der Wasserstrahlpumpe geschehen; der Verbrauch an Alkoholäther ist aber dann grösser und das Auswaschen braucht längere Zeit. Aus dem Filtrat wird der Alkoholäther bei einer Temperatur von 55° C. (nicht über 60°) abdestillirt, oder man engt die Flüssigkeit in einer Schale ein, die in Wasser von höchstens 60° C. eintaucht. Nachdem die Flüssigkeit bis auf etwa 25 Ccm. eingeengt ist, gibt man ein wenig Wasser und gebrannte Magnesia zu und setzt nun behufs Entfernung des präformirten Ammoniaks das Dampfen so lange fort, bis die Dämpfe keine alkalische Reaction mehr zeigen, was im Allgemeinen erreicht wird, ehe die Flüssigkeit auf 15—10 Ccm. eingeengt ist. Bei einem geringen Ammoniakgehalte des Harnes kann schon die nach dem Zusatze des Alkoholäthers zurückbleibende Alkalescenz hinreichen, um das Ammoniak auszutreiben. Die eingeengte Flüssigkeit wird, unter Nachspülen mit Wasser, in einen zweckmässigen Kolben übergeführt, mit einigen Tropfen concentrirter Schwefelsäure versetzt und auf dem Wasserbade eingeengt. Der so erhaltene Rückstand dient nun zur Stickstoffbestimmung nach Kjeldahl. Der Harnstoff wird aus der Stickstoffmenge berechnet. Es entspricht 1 Ccm. Zehntelnormal-Schwefelsäure 1·4 Mgrm. N gleich 3 Mgrm. Harnstoff.

Knop-Hüfner's Verfahren der Harnstoffbestimmung.

Dieses nach dem Principe des Knop'schen Azotometers von Hüfner zur Bestimmung des Harnstoffes angegebene Verfahren zeichnet sich mehr durch die Eleganz und schnelle Ausführbarkeit der Methode, als durch die Genauigkeit derselben aus. Für den praktischen Arzt, der sich in vielen Fällen mit annähernd richtigen Resultaten bei Anwendung bestimmter Correcturen der Bestimmungsresultate begnügt, bietet die Methode jedoch den Vortheil, dass sie, wie am Schlusse dieses Paragraphen gezeigt wird, in einer Operation sowohl für die approximative Bestimmung des Gesammtstickstoffes, als für die des Harnstoffes brauchbar ist.

Princip. Lässt man auf ein Molekül Harnstoff 3 Moleküle in überschüssigem Alkali gelöstes, unterbromigsaures Natron einwirken, so wird der Harnstoff in Kohlensäure, Wasser und Stickstoff zerlegt, nach der Gleichung:



$$CO\left\langle{NH_2 \atop NH_2}\right. + 3\,Br\,O\,Na = CO_2 + 2\,H_2\,O + N_2.$$

Die alkalische Lauge absorbirt mit grosser Geschwindigkeit die Kohlensäure und man kann aus dem Volum des in einer Messröhre

aufgesammelten Stickstoffes das Gewicht des demselben entsprechenden Harnstoffes berechnen. 28 Grammtheile Stickstoff entsprechen 60 Grammtheilen Harnstoff, oder von dem Volum des N ausgehend: 370 Ccm. Stickstoff, bei 0° C. und 760 Mm. Barometerdruck entsprechen 1 Grm. Harnstoff.

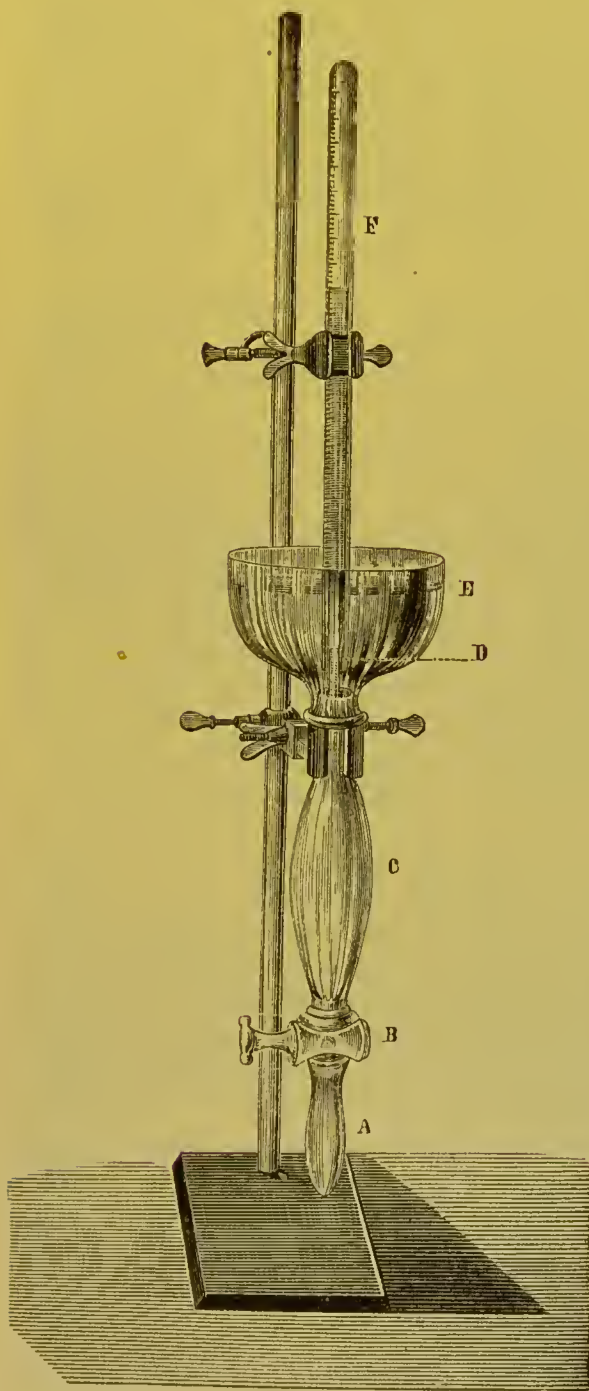
Bereitung der Lösung von unterbromigsaurem Natron.

Eine Natronlauge, 100 Grm. Natronhydrat in 250 Ccm. Wasser, wird in einer mit Glasstöpsel verschlossenen Flasche aufbewahrt. Um eine Lösung von unterbromigsaurem Natron zu bereiten, welche hinreicht, allen Harnstoff in 6 bis 7 Ccm. Harn zu zersetzen, bringt man von der obigen Natronlauge 27 Ccm. in ein mit Glasstöpsel verschlossenes Medicinfläschchen, gibt 2·5 Ccm. Brom hinzu, schüttelt um und verdünnt die Mischung mit 130 Ccm. destillirtem Wasser. Die Lösung wird vor jeder Reaction frisch bereitet.

Ausführung. Die Bestimmung wird mit Hilfe des Hüfner-schen Apparates (Fig. 12) in folgender Weise ausgeführt: Man füllt den Zapfen *A* von bekanntem Rauminhalte (womöglich nicht über 6 Ccm.) durch einen langhalsigen Trichter mit filtrirtem, eiweissfreiem Harn, indem man den Hahn *B* so stellt, dass der Zapfen mit dem Gefässe *C* communicirt. Wenn der Zapfen und die Bohröffnung des Hahnes mit Harn gefüllt sind, und durch die veränderte Stellung des Hahnes die Communication zwischen Zapfen und Gefäss wieder aufgehoben ist, wird das Gefäss *C* mit Wasser gut ausgespült, um den etwa an den Wandungen desselben befindlichen Harn vollständig zu entfernen. Nun wird die Glasschale *D* auf das verjüngte Ende des Gefässes *C* aufgesetzt und durch einen reinen Trichter die frisch bereitete Bromlauge in das Gefäss gegossen. Die Bromlauge reicht gerade hin, das Gefäss *C* und einen Theil der Glasschale zu füllen. Die Glasschale *D* stellt eine pneumatische Wanne dar, in welche ein graduirtes, oben zugeschmolzenes Glasrohr *F* so zu stehen kommt, dass es mit dem unteren Rande das verjüngte Ende des Gefässes *C* umfasst, welches in die Glasschale hineinragt. Als Sperrflüssigkeit in der Glasschale benützt man concentrirte Kochsalzlösung oder zweckmässiger schon gebrauchte Bromlauge; das graduirte Glasrohr wird mit destillirtem Wasser oder gebrauchter Bromlauge gefüllt. Sind alle Luftblasen aus dem Gefässe *C* verschwunden, dann stülpt man das gefüllte, graduirte Glasrohr über das verjüngte Ende von *C*, befestigt dasselbe mit einem Hälter und man kann die Reaction ausführen. Dies geschieht einfach, indem man den Hahn *B* öffnet. Die Lauge sinkt vermöge ihrer Schwere nach abwärts und tritt in der engen Bohröffnung des Hahnes mit dem Harne in vollkommenen Contact, es beginnt eine lebhafte Gasentwicklung, der freie Stickstoff sammelt sich in der Messröhre, während die Kohlensäure von der Lauge absorbirt wird. Hat die Gasentwicklung nach 15 Minuten aufgehört, so kann man noch einige Stunden warten, bevor man die Messröhre, indem man das untere Ende derselben mit dem Daumen verschliesst, aus dem Gefässe *D* in einen mit Wasser gefüllten Cylinder überträgt, um hier nach den Regeln der Gasometrie das Volum des Stickstoffes abzulesen.

Berechnung. Das abgelesene Volum des Gases wird nach der Formel $V_0 = \frac{V' . (b - b')}{760 . (1 + \alpha t)}$ auf das Volum bei 0° C. und 760 Mm. Druck reducirt. Es würden geben 6·25 Ccm. Harn 46·4 Ccm. N von 0° C. und 760 Mm. Barometerdruck, dann hätten wir bei einer 24stündigen Harnmenge von 1200 Ccm. Harn: 6·25 : 46·4 = 1200 : x = 8908·8 Ccm. N; es entsprechen aber 370 Ccm. Stickstoff bei 0° C. und 760 Mm. Barometerdruck 1 Grm. Harnstoff, daher 8908·8 Ccm. Stickstoff 24·06 Harnstoff.

Fig. 12.



Da gewöhnlich eine Messröhre benützt wird, welche 50 Ccm. fasst, so ist es zweckmässig, bei concentrirtem, harnstoffreichem Harn die Reaction mit einem zu gleichen Theilen mit Wasser verdünnten Harn vorzunehmen.

Die Fehlerquellen der Methode ergeben sich aus folgenden Beobachtungen: 1. Führt man das Verfahren mit reinem Harnstoff aus, so erhält man nicht die theoretische Menge Stickstoff, sondern weniger, und zwar erhält man nach Hüfner aus 1 Grm. Harnstoff im Mittel bei 0° C. und 760 Mm. Barometerstand statt 370 Ccm. nur 354·33 Ccm. N. Diese Zahl empfahl Hüfner als Correctur in die Berechnung einzuführen. 2. Es geben bei der Zersetzung des Harnes die anderen stickstoffhältigen Bestandtheile desselben ihren Stickstoff entweder ganz oder zum Theile in Gasform ab, die Harnsäure z. B. die Hälfte ihres Stickstoffgehaltes, Kreatinin ein Drittel

davon, Ammoniak wird ganz zersetzt. 3. Ein Theil des rückbleibenden Stickstoffes, circa 1·5% des Gesammtstickstoffes, lässt sich aus dem Reactionsproducte mit fixen Alkalien, als Ammoniak austreiben (Luther), ein anderer Theil wird zu Salpetersäure oxydirt (Fauconier), die Gegenwart von geringen Mengen Traubenzucker hindert die Nitratbildung (Méhu). 4. Der Verlust an N ist um so geringer, je concentrirter die Bromlauge bis zu einer gewissen oberen Grenze und je verdünnter die Harnstofflösung ist; hierbei ist ceteris paribus die Steigerung der Concentration der Lauge für die Verminderung des Verlustes von grösserem Werthe als die Vermehrung des Brom (Hüfner, Schleich, Scheneck, Pflüger, Falck). Schliesslich ist der Verlust geringer in höherer Temperatur und nimmt ab bei Gegenwart leicht oxydabler fremder Substanzen (s. sub 3).

Wie schon oben erwähnt, lässt sich das Verfahren 1. zur Bestimmung des Harnstoffes in dem mit Phosphorwolframsäure und Salzsäure ausgefällten Harn, nachdem das Filtrat durch Kalkhydrat von der überschüssigen Phosphorwolframsäure befreit wurde, benützen. Das Filtrat soll nur 0·25—1% Harnstoff erhalten. Corrigirt man die Menge des angesammelten Stickstoffes nach dem für sich ermittelten Fehler des Apparates und der Lauge, so erhält man nach Pflüger und Bohland genaue Werthe. 2. Kann man den (möglichst nahe 1% harnstoffhältigen) Harn direct ohne vorherige Ausfällung mit Phosphorwolframsäure mit der Bromlauge zersetzen und den Harnstoff aus dem nicht corrigirten Resultate berechnen. In den von Pflüger und Bohland ausgeführten Bestimmungen betrug der Fehler der einzelnen Bestimmungen mit Bromlauge ± 3·77% des nach Bunsen gefundenen Werthes. 3. Kann man Knop-Hüfner's Verfahren auch zur annähernden Bestimmung des Gesammtstickstoffes im Harn verwenden. Nach Huppert's[1]) Berechnung erhält man zu den nach Kjeldahl gewonnenen Zahlen befriedigend stimmende Werthe, wenn man die nach Knop-Hüfner im Harn gefundene (uncorrigirte) Stickstoffmenge mit dem Factor 1·136 multiplicirt. Dabei schwanken die maximalen Abweichungen zwischen —4·52 und +2·9% des Gesammtstickstoffes. Für Fieberharne berechnet Huppert (l. c.) den Factor zu 1·18. Camerer schlägt vor, zur Bestimmung des Gesammtstickstoffes dem nach Knop-Hüfner gefundenen Stickstoff bei Erwachsenen 13·6%, bei Kindern 12·2% N hinzuzuzählen.

Ausser dem oben geschilderten Apparate von Hüfner sind noch zahlreiche andere Ureometer nach gleichem Principe von Yvon, Esbach, Knop-Wagner, Pflüger u. A. construirt worden. Da Pflüger[2]) eine geringere Harnmenge mit einer schwächeren Bromlauge als die Knop'sche zersetzt, so bietet sein Apparat auch den Vortheil, dass er die durch den Verbrauch an Brom bedingte Kostspieligkeit des Knop-Hüfner'schen Verfahrens verringert.

---

[1]) Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns. Wiesbaden 1890, pag. 531.

[2]) Pflüger's Archiv. Bd. XXXVIII, pag. 503.

§. 12. Baumstark's stickstoffhältiger Körper $C_3 H_8 N_2 O$.

Im Harne eines mit Benzoesäure gefütterten Hundes, dann im icterischen und schliesslich im normalen Menschenharn fand Baumstark einen wahrscheinlich zu den Ureiden zählenden Körper nach folgendem Verfahren: Es wurde der zum Syrup verdunstete Harn noch warm mit grossen Mengen absolutem Alkohol gemischt, von der filtrirten alkoholischen Lösung der Weingeist abdestillirt und aus dem Rückstande nach dem Ansäuern mit Aether die Hippursäure ausgeschüttelt. Der zurückbleibende Syrup wird mit Ammoniak übersättigt und mit basisch essigsaurem Blei vollständig ausgefällt. Die vom Bleiniederschlage abfiltrirte Flüssigkeit, durch Schwefelwasserstoff von gelöstem Blei befreit und zum Syrup verdunstet, hinterlässt neben Harnstoff auch Krystalle, welche in Alkohol unlöslich sind: Baumstark's Körper. Er wird durch Alkohol vom Harnstoff getrennt und aus heissem Wasser umkrystallisirt, wobei er in weissen, der Hippursäure ähnlichen Säulen krystallisirt, die erst über 250° schmelzen. Sie sind zimlich leicht in heissem, schwer in kaltem Wasser und in Weingeist löslich, in absolutem Alkohol und Aether unlöslich. Mit Säuren bildet dieser Körper leicht lösliche Salze, mit Basen geht er keine Verbindung ein; die Lösung wird mit salpetersaurem Quecksilberoxyd gefällt. Bei der Behandlung des Körpers mit salpetriger Säure bildet sich Fleischmilchsäure. Derselbe ist vielleicht das Diamid der Fleischmilchsäure, in welcher die beiden Hydroxyle durch NH_2 ersetzt sind, also $CH_2 . NH_2 — CH_2 — CO NH_2$, oder ein Harnstoff, in welchem CO durch $CO — C_2 H_4$ ersetzt ist.

Von normalem Menschenharne muss man ungefähr 40 Liter verarbeiten, um die Anwesenheit dieses Körpers nachweisen zu können.

§. 13. Das Kreatinin, $C_4 H_7 N_3 O$.

Das Kreatinin, zuerst von Liebig rein dargestellt, erscheint im 24stündigen Harn des Menschen zu 0·6—1·3 Grm., also in etwas grösserer Menge als die Harnsäure. Das Kreatinin entsteht durch Austritt von 1 Molekül Wasser aus dem Kreatin, einem neutralen Körper, welcher im Muskelfleisch in einer Menge von 3°/₀₀ vorhanden ist. Sind nun in 30 Kgrm. Muskelfleisch am Körper eines erwachsenen Mannes 90 Grm. Kreatin vorhanden und erscheint im Harn täglich nur 1 Grm. Kreatinin, so ist es wohl nicht wahrscheinlich, dass letzteres als Product des Muskelstoffwechsels im Harn erscheint, sondern es liegt die Annahme näher, dass dasselbe von dem mit der Nahrung eingeführten Fleische herrührt; es würden dann 300 Grm. Fleisch in der täglichen Nahrung 0·9 Grm. Kreatinin im täglichen Harn entsprechen. Mit letzterer Ansicht stimmt auch die von K. B. Hofmann festgestellte Thatsache, dass der Harn mit Milch ernährter Säuglinge gar kein Kreatinin enthält. Der Kreatiningehalt des Harnes steigert sich parallel dem mit der Nahrung

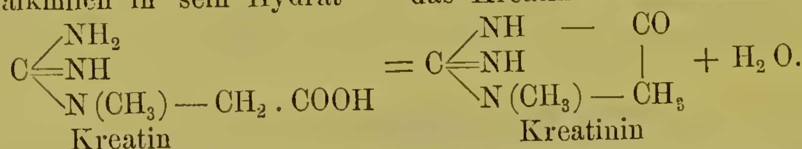
zugeführten Fleische; auch wird im Thierkörper eingeführtes Kreatin entweder unverändert oder in Kreatinin umgewandelt im Harne wieder ausgeschieden. Jene Krankheiten, bei denen eine Abnahme der Kreatininausscheidung beobachtet wurde, wie Osteomalacie, Chlorose, paralytischer Blödsinn, gehen zumeist mit einer verminderten Nahrungsaufnahme einher, die Abnahme der Kreatininausscheidung bei chronischen Nierenkrankheiten hängt überdies mit der verminderten Ausscheidungsfähigkeit der erkrankten Niere zusammen. Die gesteigerte Ausfuhr des Kreatinins beim Diabetes mellitus (Senator) lässt sich auf die hierbei vermehrte Fleischnahrung zurückführen. Demnach kann man der Ausscheidungsgrösse des Kreatinin eine pathognomische Bedeutung bis nun nicht zuerkennen.

Nach Gley (La médic. moderne, 1891, pag. 436) soll Kreatinin während der Arbeit in grösserer Menge als während der Ruhe ausgeschieden werden.

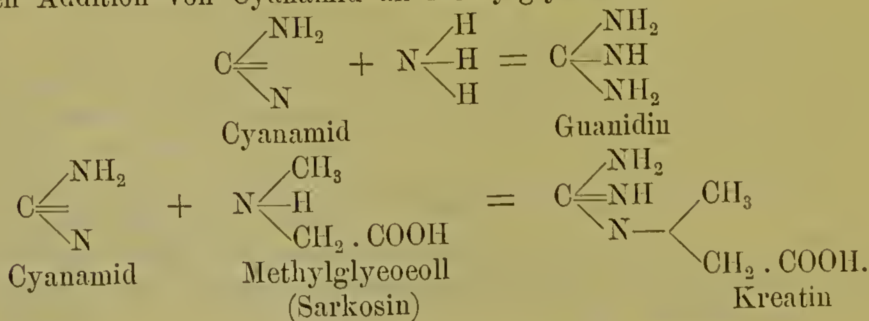
Xanthokreatinin bildet die Hauptmasse der von A. Gautier aus dem Alkoholextract der im Vacuum bei 50° eingeengten Fleischbrühe erhaltenen Leukomaine. Es hat die Zusammensetzung $C_5H_{10}N_4O$, unterscheidet sich demnach vom Kreatinin durch ein Plus von CH_3N. Monari isolirte diese Base aus dem Harne stark angestrengt gewesener Hunde und aus dem Harne von Menschen nach mehrstündigem Marsche. Stadthagen (Zeitschr. f. klin. Med. XV, 390) hält die Verbindung für unreines Kreatinin.

Constitution, chemisches Verhalten und Nachweis des Kreatinins.

1. Das Kreatinin-Methylglycocyamidin ist das Anhydrid des Kreatins, aus dem es beim Kochen mit verdünnten Säuren entsteht, andererseits wird es nach längerem Stehen mit wässerigem Ammoniak oder mit Kalkmilch in sein Hydrat — das Kreatin — zurückverwandelt.



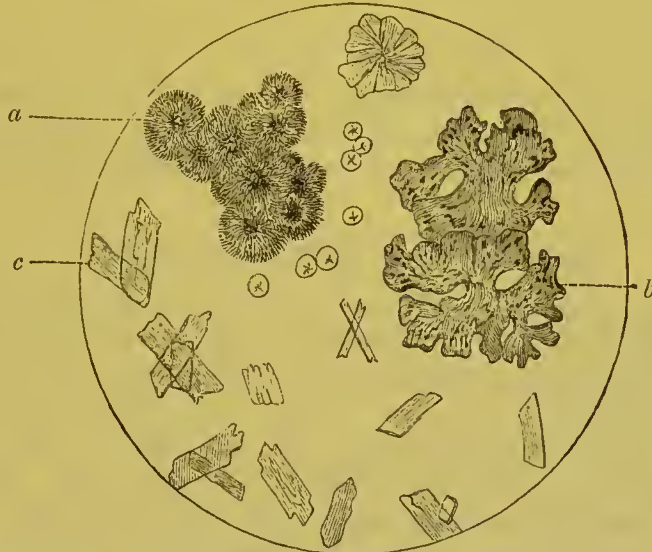
Das Kreatin wurde von Volhard durch Addition von Cyanamid an Methylglycocoll (Sarkosin) synthetisch dargestellt. Die obige Formel gibt dieser Entstehung des Kreatins Ausdruck, sie vergegenwärtigt aber auch die Beziehungen zwischen der Constitution des Guanidins und des Kreatins, wonach letzteres als ein substituirtes Guanidin erscheint. Das Guanidin entsteht eben in gleicher Weise durch Addition von Cyanamid an Ammoniak wie das Kreatin durch Addition von Cyanamid an Methylglycocoll



Das Kreatin zerfällt beim Kochen mit Barytwasser in Sarkosin und Harnstoff (s. pag. 35).

2. Das Kreatinin ist eine kräftige organische Base, es krystallisirt in monoklinen Säulen, löslich in 11·5 Th. Wasser bei 16° C., sehr leicht in heissem Wasser und in heissem Alkohol, schwerer in kaltem Alkohol, in Aether kaum. Es verbindet sich mit Säuren und mit Basen zu Salzen. Charakteristisch ist die Verbindung des Kreatinins mit Chlorzink $(C_4 H_7 N_3 O)_2 Zn Cl_2$, welche in Alkohol fast unlöslich ist und daher zur quantitativen Bestimmung des Kreatinins im Harne verwendet wird. Es bildet ein schwach gelbliches Pulver, das unter dem Mikroskope gelbliche, scharf contourirte Warzen, Rosetten oder kugelförmige Drüsen zeigt, die aus zusammengewachsenen Nadeln bestehen und bei stärkerer Vergrösserung eine radiäre Streifung erkennen lassen (s. Fig. 13).

Fig. 13.



a Kugelförmige Drusen von Keratininchlorzink mit radiärer Streifung, *b* rasenförmige Gruppen desselben nach dem Umkrystallisiren aus Wasser, *c* seltenere Form aus dem alkoholischen Extract.

3. Das Kreatinin wird aus wässeriger Lösung gefällt: *a)* durch Silbernitrat, der krystallinische Niederschlag löst sich in heissem Wasser und scheidet sich beim Erkalten wieder aus; *b)* durch salpetersaures Quecksilberoxyd und nachheriger Neutralisation des Reactionsgemisches mit Soda, wie dies bei der Liebig-Pflüger'schen Gesammtstickstoffbestimmung im Harne der Fall ist; *c)* durch Phosphormolybdän- und Phosphorwolframsäure in sauren Lösungen. Aus den krystallinischen Niederschlägen wird das Kreatinin durch Schütteln mit Barythydrat wieder in Freiheit gesetzt; *d)* bei Gegenwart von Kalisalzen durch concentrirte wässerige Pikrinsäure als Doppelsalz von pikrinsaurem Kreatinin und pikrinsaurem Kali (Jaffé).

4. Kreatinin reducirt alkalische Kupferoxydlösung erst nach längerem Kochen, hingegen hält es ebenso wie Ammoniak Kupfer-

oxydul in alkalischer Flüssigkeit gelöst und hindert dessen Abscheidung. Namentlich in letzterer Beziehung wirkt das Kreatinin bei Ausführung der Zuckerprobe im Harn mit Fehling'scher Lösung störend.

Nachweis. *a)* Sowohl in einer verdünnten Kreatininlösung als im Harn tritt, wenn man diese mit einigen Tropfen einer frisch bereiteten, nur schwach röthlich gefärbten Lösung von Nitroprussidnatrium versetzt, beim nachherigen tropfenweisen Zusatz von Natronlauge, eine burgunderrothe Färbung auf. Nach wenigen Minuten, auch schon früher geht das Roth in Gelb über (Weyl'sche Reaction). Das Gelb geht beim Erwärmen mit Essigsäure in Grün über (Unterschied von Aceton und Acetessigsäure).

b) Wird eine wässerige Lösung von Kreatinin — auch Harn — mit etwas wässeriger Pikrinlösung versetzt, so erhält man nach Zusatz einiger Tropfen verdünnter Kali- oder Natronlauge sofort in der Kälte eine Stunden lang andauernde rothe Färbung, die durch Säuren in Gelb übergeht (Jaffé's Reaction). Aceton gibt eine ähnliche Farbenreaction, jedoch mit röthlichgelber Nuance. Kreatin gibt eine gelbe Färbung, welche erst nach längerem Stehen in Roth übergeht. Lösungen von Traubenzucker und Harnsäure nehmen durch Pikrinsäure und Kalilauge erst beim Erwärmen eine bräunlichrothe Färbung an.

Bestimmung des Kreatinin (nach Neubauer).

Zur Bestimmung von Kreatinin verwendet man zweckmässig zum mindesten 300 Ccm. eiweissfreien Harn. Diese werden mit Kalkmilch bis zur alkalischen Reaction und dann mit Calciumchlorid so lange versetzt, bis keine Fällung mehr erfolgt. Nach 1—2 Stunden, bis sich der Niederschlag vollkommen abgesetzt hat, wird filtrirt, der Rückstand auf dem Filter mit Wasser gewaschen, Filtrat und Waschwasser werden jetzt (nach schwachem Ansäuern mit Schwefelsäure, Huppert) schnell bis zum stärksten Syrup eingedampft und dieser noch warm mit 40—50 Ccm. eines 95procentigen Alkohols gemischt. Hat man die Mischung mehrere Male tüchtig durchgerührt, bringt man dieselbe in ein kleines Becherglas, spült die Schale mit Alkohol von der angegebenen Concentration nach und stellt die Mischung mindestens für 6—8 Stunden an einen dunkeln kühlen Ort hin, damit sich das in der Lösung befindliche Chlornatrium vollkommen ausscheidet, da sich dasselbe sonst dem Chlorzinkkreatininniederschlage beimengt, in welchem es auch durch das Mikroskop erkannt werden kann. Nun erst wird die alkoholische Flüssigkeit vom entstandenen Niederschlage durch ein kleines Filter filtrirt, der Rückstand mit wenig Weingeist ausgewaschen. Das Gesammtfiltrat wird jetzt auf ein Volum von 50—60 Ccm. auf dem Sandbade eingeengt und nach dem Erkalten mit 0·5 Ccm. einer neutralen, alkoholischen Lösung von Chlorzink vom spec. Gew. 1·2 versetzt. Man rührt stark um und lässt die Mischung 2 bis 3 Tage lang an einem kühlen Orte stehen. Das nach dieser Zeit ausgeschiedene Chlorzinkkreatinin wird auf ein bei 100° getrocknetes

und gewogenes Filter gebracht, mit wenig Weingeist so lange gewaschen, bis er farblos und chlorfrei abläuft, dann bei 100° getrocknet und gewogen.

Es entsprechen 100 Gewichtstheile Kreatininchlorzink 62·44 Gewichtstheilen Kreatinin.

Senator empfiehlt für die Bestimmung des Kreatinins im diabetischen Harn ein Fünftel der Tagesmenge auf 300 Ccm. einzudampfen; bei Zuckerharnen muss der Zucker früher durch Gährung entfernt werden, sodann verfährt man nach obiger Methode.

Bereitung der alkoholischen Chlorzinklösung. Man löst chemisch reines Zinkoxyd oder Zinkcarbonat in reiner Salzsäure und verdampft die Lösung am Wasserbade bis zum stärksten Syrup zur vollständigen Entfernung der freien Salzsäure. Den erkalteten Rückstand löst man in ziemlich starken Weingeist und verdünnt die Lösung bis zu 1·20 spec. Gew.

§. 14. Xanthin und die Xanthinkörper.

Das Xanthin von Marcet, zuerst als Bestandtheil eines Blasensteines entdeckt, ist gleichsam der älteste Repräsentant einer Gruppe organischer Körper, der Xanthinkörper, welche, wenn sie im physiologischen Harn auch nur in äusserst geringen Mengen vorkommen, doch als Vorstufen der Harnsäure und mit grosser Wahrscheinlichkeit auch einer Quote des Harnstoffes, ferner wegen ihres vermehrten Auftretens im Harn bei leukämischen Krankheitsprocessen unser Interesse in Anspruch nehmen.

Auch die Harnsäure zählt nach ihrer Constitution zu den Xanthinkörpern, sie wird nur wegen ihrer bedeutenden Wichtigkeit in harnanalytischer Beziehung gesondert geschildert.

Die Xanthinkörper kommen sowohl als Bestandtheile des Pflanzen- als des Thierorganismus vor. Im letzteren findet man sie in grösserer Menge als Umwandlungsproducte des eigenthümlichen Eiweisskörpers der Zellkerne — des Nucleins (Kossel, Horbaczewsky), und zwar in allen Organen, welche Bildungsstätten kernhältiger lymphoider Zellen sind, also in der Milz, Leber, Pancreas, im Hoden, ferner in kernreichen Secreten, namentlich im Sperma des Lachses und der Karpfen. In thierischen Geweben, welche arm an Zellkernen sind, wie die Muskel, findet man die Xanthinkörper im freien Zustande nicht. Nur ein sehr geringer Theil derselben wird im Harn ausgeschieden.

Die folgenden Xanthinkörper sind bisnun sowohl in den oben aufgezählten thierischen Geweben, als im Harn nachgewiesen worden:

Adenin, $C_5 H_5 N_5 + 3 H_2 O$,
Guanin, $C_5 H_5 N_5 O$,
Hypoxanthin (Sarkin), $C_5 H_4 N_4 O$,
Xanthin, $C_5 H_4 N_4 O_2$,
(Harnsäure, $C_5 H_4 N_4 O_3$),
Carnin (Dimethylharnsäure ?), $C_7 H_3 N_4 O_3$,
Paraxanthin (Urotheobromin, Dimethylxanthin) $C_7 H_8 N_4 O_2$,
Heteroxanthin (Methylxanthin), $C_6 H_6 N_4 O_2$.

Das von Kossel in der Pancreasdrüse entdeckte, im Sperma vom Karpfen und in der Thymusdrüse reichlicher vorkommende Adenin wurde bisher nur von Stadthagen aus 10 Liter leukämischem Harn erhalten. Guanin (zuerst im Schweineharn nachgewiesen) bildet nach Pouchet einen normalen Bestandtheil des menschlichen Harnes. Hypoxanthin wurde von G. Salomon beim gesunden Menschen erst nach Verarbeitung von 500 Liter Harn aufgefunden, Salkowski erhielt es schon früher im leukämischen Harn, Stadthagen fand im Harn eines Leukämischen in der Tagesmenge neben 0·07 Grm. Xanthin im Mittel 0·009 Grm. Hypoxanthin. Xanthin wurde in der 24stündigen Harnmenge Gesunder bei gemischter Kost von Stadthagen zu 0·025—0·032 Grm. bestimmt; derselbe fand im Harn eines Leukämischen für den Tag 0·005—0·159 Grm.; in 100 Ccm. Harn eines nephritischen Kindes fand es Baginsky in relativ sehr reichlicher Menge von 28·5 Mgrm. Carnin wurde von Pouchet im normalen Harn in relativ grösserer Menge bei Fieber und bei Affectionen des Nervensystems aufgefunden. Paraxanthin (Thudichum, G. Salomon) kommt nur in sehr geringer Menge im normalen Harn vor. Heteroxanthin wurde aus 1000 Liter Menschenharn von seinem Entdecker G. Salomon nur zu 1 Grm. gewonnen, aus 6·3 Liter leukämischem Harn erhielt er es in relativ reichlicher Menge von 15 Mgrm.

Von den Xanthinkörpern im engeren Sinne des Wortes ist also das Xanthin wegen der relativ grösseren Menge, in der es im Harn auftritt, der wichtigste; überdies tritt es, wie Eingangs erwähnt, als Hauptbestandtheil selten vorkommender Harnsteine auf und wurde auch als Bestandtheil von Harnsedimenten beobachtet.

Die chemische Constitution der Xanthinkörper und deren genetische Beziehungen zu einander werden, um Wiederholungen zu vermeiden, unter „Harnsäure" erörtert.

Allgemeine Reactionen der Xanthinkörper.

1. Die Xanthinkörper sind — mit Ausnahme der Harnsäure — sämmtlich Körper von ausgesprochen basischem Charakter, die mit Säuren in Wasser lösliche, gut krystallisirende Salze bilden. Die freien Basen sind farblos, krystallinisch, schwer löslich in Wasser, unlöslich in Alkohol und in Aether. Guanin unterscheidet sich von allen übrigen durch seine Unlöslichkeit in Ammoniak. Die Salze des Heteroxanthins und Paraxanthins geben mit Natronlauge eine krystallinische Fällung; neutralisirt man diese Verbindungen, so scheidet sich das Heteroxanthin amorph, das Paraxanthin krystallinisch aus.

2. In sauren Lösungen werden sämmtliche Xanthinbasen von Phosphorwolframsäure als in Mineralsäuren sehr schwer lösliche Verbindungen gefällt; Pikrinsäure gibt nur mit Guanin und Paraxanthin in salzsaurer Lösung schwer lösliche Niederschläge.

3. Aus ammoniakalischen Lösungen werden sämmtliche Xanthinkörper mit ammoniakalischer Silberlösung in Form von

gelatinösen Niederschlägen gefällt. Kocht man diese Niederschläge mit verdünnter Salpetersäure, so lösen sie sich darin zu gut krystallisirenden Verbindungen der Basen mit Silbernitrat, $XAgNO_3$. Die verschiedene Löslichkeit dieser Verbindungen in verdünnter heisser und kalter Salpetersäure dient zur vorläufigen Trennung der Basen nach Neubauer.

Quecksilberchlorid und essigsaures Kupfer fällen ebenfalls die Xanthinbasen.

Farbenreactionen der Xanthinkörper. 1. Probe mit Salpetersäure: Man dampft die Probe (eine oder mehrere Xanthinbasen) mit einigen Tropfen Salpetersäure auf dem Wasserbade bis zur Trockne ein. Es bleibt bei Gegenwart von Xanthin und von Guanin ein citronengelber Fleck, der sich in Natron oder Kalilauge mit orangegelber Farbe löst. Dampft man die Lösung ein, so färbt sie sich violettroth — die violettrothe Färbung der ebenso behandelten Harnsäure verschwindet beim Erwärmen — und lässt einen dunkelpurpurnen Rückstand zurück, der bei scharfem Trocknen rein indigoblau, an feuchter Luft aber wieder violett wird. Adenin, Hypo-, Hetero- und Paraxanthin geben diese Probe nicht. Bei gleichzeitiger Gegenwart von Chloriden wird der citronengelbe Fleck, nach Stadthagen beim Befeuchten mit Ammoniak purpurroth und verhält sich wie Murexid (s. pag. 80).

2. Weidel'sche Probe. Löst man eine Probe der Xanthinbasen in frischem Chlorwasser, dem eine Spur Salpetersäure zugesetzt ist und dampft auf dem Wasserbade zur Trockne ein, so bleibt ein weisser oder gelber Rückstand, der unter einer Glasglocke den Dämpfen von Ammoniak ausgesetzt, dunkelrosenroth wird. Diese Reaction geben Xanthin, Hetero- und Paraxanthin, aber auch Harnsäure. Auch das Carnin verhält sich ebenso, wenn es nur mit wenig Chlorwasser verdunstet wird (Huppert).

Zur Trennung des Xanthins von der Harnsäure in einem Harnsteine behandelt man das Steinpulver in der Wärme mit Salzsäure und filtrirt. Die in Salzsäure unlösliche Harnsäure bleibt auf dem Filter, das Filtrat enthält salzsaures Xanthin. Der nach dem Verdampfen des Filtrates bleibende Rückstand wird nach den obigen Reactionen geprüft.

Darstellung der Xanthinkörper aus dem Harn.

Es werden nach G. Salomon 500 Liter normaler Harn (vom leukämischen Harn 25—50 Liter) in Portionen zu je 10 Liter mit Ammoniak alkalisch gemacht, nach einiger Zeit von den Erdphosphaten abfiltrirt und das Filtrat mit Silbernitrat vollkommen gefällt. Der flockige Niederschlag wird von der Flüssigkeit durch Decantiren und Filtriren getrennt, mit Wasser bis zum Verschwinden der Salzsäurereaction gewaschen und in Wasser aufgeschwemmt, mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Die vom Schwefelsilber heiss abfiltrirte Flüssigkeit wird eingedampft, bis sich die Harnsäure daraus in Krystallkrusten abscheidet. Von diesen Krystallen wird abfiltrirt, das Filtrat mit Wasser verdünnt, mit Ammoniak versetzt, nach einigen Tagen wieder von Phosphatresten und von harnsaurem Ammoniak abfiltrirt. Das ammoniakalische Filtrat wird nun mit Silbernitrat voll-

ständig ausgefällt, der sorgfältig gewaschene Niederschlag in wenig heisser Salpetersäure vom spec. Gew. 1·2, unter Zusatz von Harnstoff — um die Bildung von salpetriger Säure zu vermeiden — gelöst. Aus der heiss filtrirten Lösung scheiden sich beim Erkalten Hypoxanthin, Guanin und Adenin in Form der Silbernitratverbindungen aus. Im Filtrat von dieser Ausscheidung sind Xanthin, Paraxanthin und Heteroxanthin-Silbernitratverbindungen in Lösung enthalten. Bezüglich der Trennungsmethoden der einzelnen Xanthinkörper s. Neubauer-Vogel, Anleitung zur Analyse des Harnes, 9. Aufl., bearbeitet von Huppert, Wiesbaden 1891.

§. 15. Die Harnsäure, $C_5 H_4 N_4 O_3$.

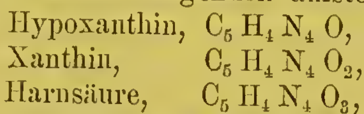
Unter den stickstoffhältigen Ausscheidungsproducten des Harnes nimmt die Harnsäure der Menge nach ihre Stelle neben dem Kreatinin ein, indem sie unter normalen Verhältnissen in etwas geringerer Menge als dieses in der 24stündigen Harnmenge auftritt. Mit Hilfe der phosphorsauren Alkalien im nativen Harn gelöst, wird sie bei stärkerer Concentration und grösserer Acidität des Harnes leicht in Form des sauren harnsauren Natrons oder der freien Harnsäure als Sediment im Harn abgeschieden. Dieser Umstand, welcher schon früh auf die Abhängigkeit der Ausscheidungsgrösse der Harnsäure von verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen des Organismus hinwies, ferner das Vorkommen von aus Harnsäure und harnsauren Salzen bestehenden Concrementen in der Niere, sowie die Ablagerung von harnsaurem Natron in Bändern, Sehnen und Knorpeln der Gichtleidenden, erklären zur Genüge die semiotische Wichtigkeit der Harnsäure für die klinische Harnanalyse.

Die Harnsäure fehlt zumeist im Harne der Carnivoren, im Harne der Herbivoren kommt sie nur in sehr geringen Mengen vor; hingegen bildet sie bei Vögeln, Amphibien und Insecten das Hauptproduct der stickstoffhältigen Ausscheidung. Die Excremente der Hühner enthalten auf 1 Theil Harnstoff 20 bis 60 Theile Harnsäure und die Excremente der Schlangen bestehen beinahe ausschliesslich aus Harnsäure und harnsauren Salzen.

Unter physiologischen Verhältnissen beträgt die beim mit gemischter Kost ernährten Menschen in 24 Stunden ausgeschiedene Harnsäure 0·4—0·7 Grm., bei rein vegetabilischer Nahrung ist sie bedeutend geringer, sie kann wie beim Hunger auf 0·2 in 24 Stunden sinken, bei reichlicher Fleischkost hingegen wurden Maxima von 2·0 Grm. beobachtet. Der Unterschied im Eiweissgehalt der vegetabilischen und animalischen Nahrung allein reicht zur Erklärung dieser Differenz nicht aus. Nach den Untersuchungen Horbaczewsky's lässt sich als Grund dieser Erscheinung annehmen, dass die animale Nahrung eine viel stärkere Verdauungsleucocytose erzeugt als die vegetabilische. Sehr reich an Harnsäure ist der Harn der Neugeborenen in den ersten Lebenstagen.

Im Blute des Menschen kommt die Harnsäure nur in sehr geringen Mengen vor, selbst bei Gichtleidenden nur zu 0·025—0·175‰.

Ueber die Entstehung der Harnsäure im thierischen Körper verdanken wir namentlich den jüngsten Untersuchungen von Horbaczewsky[1]) wichtige Aufklärungen. Schon lange waren die empirischen Beziehungen zwischen einigen Xanthinkörpern und der Harnsäure bekannt. In der folgenden aufsteigenden Reihe:



Hypoxanthin, $C_5 H_4 N_4 O$,
Xanthin, $C_5 H_4 N_4 O_2$,
Harnsäure, $C_5 H_4 N_4 O_3$,

unterscheidet sich die Harnsäure von den Xanthinbasen durch einen Mehrgehalt von 1, beziehungsweise 2 Atomen Sauerstoff, jedoch gelang es nicht, durch Oxydation aus dem Xanthin Harnsäure darzustellen. Die Untersuchungen Kossel's über die Xanthinkörper belehrten uns unter Anderem, dass die Xanthinkörper sich aus den in den Kernen der Zellen vorkommenden Nucleinen abspalten lassen. Die bedeutend vermehrte Ausscheidung der Harnsäure und auch der Xanthinkörper bei der durch massenhaftes Auftreten von Leucocyten im Blute charakterisirten Leukämie regten Horbaczewsky dazu an, die Mitwirkung nucleinreicher Leucocyten an der Bildung der Harnsäure experimentell darzuthun. Er zeigte nun, dass, wenn man Milzpulpe oder das aus dieser mit Pepsinsalzsäure dargestellte Nuclein, aber auch beliebige andere fein zerkleinerte thierische Organe (Leber, Muskeln, Knochenmark, Magen- und Darmschleimhaut) einer beginnenden, nicht zu weit gehenden Fäulniss überlässt, und die aus dem so entstandenen Brei nach Filtration und Fällung des Filtrates mit Bleiessig erhältliche Flüssigkeit mit Blut oder mit Wasserstoffsuperoxyd, oder auch nur durch Schütteln mit Luft oxydirt, sich Harnsäure bildet. Wird aber die genannte mit Bleiessig ausgefällte Lösung gekocht und nach dem Abfiltriren des Coagulums auf ein kleines Volum eingedampft, so enthält der Rückstand keine Harnsäure, sondern nur Xanthinbasen. Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass das Nuclein der lymphoiden Elemente der Milzpulpa, sowie das Nuclein aller übrigen Organe als Muttersubstanz nicht nur der Xanthinbasen, sondern auch der Harnsäure zu betrachten ist. Die Atomgruppe des Nucleins, welche die gemeinsame Vorstufe der Harnsäure und der Xanthinbasen bildet, ist jedoch noch nicht isolirt; auch ist eine andere Methode der Zersetzung des Nucleins als die durch Fäulniss bis nun nicht aufgefunden, um die gemeinsamen Vorstufen der Harnsäure und der Xanthinbasen abzuspalten.

Nach diesen Thatsachen musste auch der Zusammenhang zwischen Verbrauch von Nucleinen im Körper und der Ausscheidung von Harnsäure direct nachweisbar sein. Durch Versuche an Kaninchen und Menschen konnte Horbaczewsky eine Steigerung der Harnsäureausscheidung nach Verfütterung oder nach subcutaner Injection von Nuclein aus Milzpulpe feststellen. Beim hungernden Menschen war schon zwei Stunden nach Einnahme von Nuclein eine deutliche Zunahme der Harnsäureausscheidung zu constatiren. Interessant ist die

---

[1]) Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wissensch. 1889 u. 1891.

Beobachtung, dass in einer Versuchsreihe bei gemischter Kost nach Einnahme von Nuclein die Ausscheidung des Gesammtstickstoffes abnahm, während diejenige der Harnsäure deutlich anstieg. Von den nucleinführenden Zellen sind wohl die Leucocyten die einzigen, die unter normalen Verhältnissen einem raschen Wechsel unterliegen. Horbaczewsky prüfte daher, ob nun Parallelismus zwischen der Menge der Leucocyten und der Harnsäureausscheidung vorhanden sei. Er weist zunächst auf die bekannte Thatsache hin, dass bei Neugeborenen, deren Blut einen bedeutenden Gehalt an Leucocyten hat, die Harnsäure 7—8% des Gesammtstickstoffes, nicht wie bei Erwachsenen, nur 1—2% desselben ausmacht. Er zeigt durch Versuche, dass im Verlaufe der Verdauungsleucocytose mit dem Anwachsen der Leucocytenzahl auch die Harnsäureausscheidung ansteigt. Bei Aufnahme von vegetabilischer Kost zeigte sich, mit Ausnahme einer Versuchsperson, bei allen Uebrigen die Leucocytose und mit ihr die Harnsäureausscheidung als eine geringere. In Fällen von Magencarcinom, in denen die Verdauungsleucocytose auch nach Fleischgenuss vermindert, beziehungsweise bedeutend reducirt war, war nach Aufnahme der Nahrung bei vermindertem Gehalte des Blutes an Leucocyten auch die Harnsäureausscheidung vermindert; bei einem der Fälle trat erst um 5 Uhr Abends eine entschiedene Steigerung der Leucocytenzahl ein. Nach Horbaczewsky hängt die Härnsäurebildung in der Norm von individuellen Eigenthümlichkeiten ab, die ihren Grund in dem individuell verschiedenen Leucocytengehalte des Blutes, sowie in dem individuell verschiedenen Vermögen der Leucocytenproduction, die durch Nahrungsaufnahme bei einzelnen Individuen in bedeutend wechselndem Maasse angeregt werden kann, haben; demgemäss stellt die ausgeschiedene Harnsäuremenge zum Theile, wie dies früher schon Salkowski betonte, einen individuellen Werth dar. (S. auch Fr. Mareš, Ueber den Ursprung der Harnsäure beim Menschen. Centralbl. f. d. med. Wissenschaften, 1888, pag. 2.)

Verhalten der Harnsäureausscheidung in Krankheiten.

Nach dem Vorhergehenden ist eine Vermehrung der Harnsäureausscheidung in allen denjenigen pathologischen Zuständen zu erwarten, welche mit einem verstärkten Zerfalle der Organgewebe einhergehen, wobei nucleinarme Gewebe keine auffallende, dagegen nucleinreiche Gewebe eine starke Vermehrung der Harnsäure unter sonst gleichen Bedingungen geben werden. Dabei ist zu beachten, dass die im Organismus gebildete Harnsäure, sowie die Xanthinbasen unter Umständen im Körper auch weiter oxydirt werden können, so dass sie nicht als Harnsäure zur Ausscheidung gelangen.

1. Schon durch frühere Untersuchungen ist die bedeutendste Steigerung der Harnsäureausscheidung (bis zu 4·2 Grm. in 24 Stunden) bei der Leukämie beobachtet worden (Ranke, Bartels, Salkowski). Diese findet ihren Grund in der

massenhaften Production von lymphoiden Elementen bei dieser Krankheit, die beim Zerfalle der Leucocyten entstehenden Zersetzungsproducte bilden die Quelle der in grosser Menge zur Ausscheidung gelangenden Harnsäure. Die Pseudoleukämie, bei welcher keine Vermehrung der lymphoiden Elemente besteht, geht auch ohne Steigerung der Harnsäureausscheidung einher.

2. Bei den acuten fieberhaften Krankheiten haben ältere Beobachter im Allgemeinen eine mit der Vermehrung des Harnstoffes parallel gehende Vermehrung der Harnsäureausscheidung beobachtet. Die Steigerung derselben bei acuten Krankheiten der Athmungsorgane, namentlich auch bei Pneumonie, hat Bartels auf eine Herabsetzung des Oxydationsvorganges im Organismus zurückgeführt. Das Vorkommen einer entzündlichen Leucocytose und die Production eines zellenreichen Exsudates bei den acuten entzündlichen Krankheiten, ferner der durch das Fieber bedingte Zerfall der Gewebe erklären die Steigerung der Harnsäureausscheidung im Verlaufe der acuten entzündlichen Krankheiten.

3. Eine vermehrte Harnsäureausscheidung wurde auch bei der Inanition (Cario) beobachtet, ebenso bei Cachexien, welche mit raschem Zerfall der Körpergewebe einhergehen.

4. Bei Leberkrankheiten, namentlich bei der „eigentlichen granulirten Leber", hat schon Lehmann die bedeutende Zunahme der Harnsäureausscheidung hervorgehoben, auch Baftalowskij beobachtete im Anfangsstadium der Lebercirrhose vermehrte Harnsäureausscheidung (1·1—1·2 Grm. pro Tag); im Stadium der Atrophie trat Verminderung (0·5 Grm. pro Tag) ein. Zu ähnlichen Resultaten gelangt auch Tawieki. Hier ist die vermehrte Harnsäureausscheidung Folge eines in einem nucleinreichen Gewebe stattfindenden localen Processes.

5. In einem Falle von Verbrennung zweiten und dritten Grades von etwa ein Drittel der Körperoberfläche beobachtete Horbaczewsky entschiedene Vermehrung der Harnsäureausscheidung (bis zu 1·87 Grm. Harnsäure am 7. Tage der Erkrankung). Da das Fieber mässig war, fasst Horbaczewsky die Steigerung als Folge des Zerfalles des Hautgewebes auf.

6. Bei perniciösen Anämien beobachtete Neusser entweder eine normale oder vermehrte Harnsäureausscheidung. Insbesondere bei secundärer perniciöser Anämie ist die Zahl der Leucocyten im Blute vermehrt. Diese Vermehrung kann so hochgradig sein, dass die aus den Zerfallsproducten der Leucocyten entstehende Harnsäuremenge die in Folge darniederliegender Ernährung verminderte Harnsäurebildung gerade deckt oder übercompensirt, wonach normale oder übernormale Harnsäureausscheidung auftritt.

7. Marrot, sowie Frey und Heiligenthal fanden nach heissen Luft- und Dampfbädern sehr bedeutende,

länger als einen Tag andauernde Vermehrung der Harnsäureausscheidung. Hiermit steht die von Horbaczewsky mitgetheilte Beobachtung im Einklange, dass bei einem jungen Manne im Hungerzustande die Leucocytenzahl im Blute nach einem heissen Luft-, Dampf- und Wasserbade beinahe um das Zweifache zunahm. Makowiecki fand hingegen nach heissen Bädern keine Harnsäurevermehrung.

8. Beim Diabetes mellitus wurde in einigen Fällen die Harnsäureausscheidung normal, in anderen vermindert gefunden. Mit neuen Bestimmungsmethoden ausgeführte Untersuchungen liegen noch keine vor.

9. Eine Verminderung der Harnsäureausscheidung bei pathologischen Zuständen kann von verminderter Production der Harnsäure in Folge Zerfalles nur geringer Mengen von Leucocyten abhängen, wie bei Chlorose und Anämie; auch die Möglichkeit der Oxydation der schon gebildeten Harnsäure ist vorhanden; schliesslich kommen noch Ausscheidungsanomalien in Betracht, bei denen die in normaler oder selbst übernormaler Menge im Körper gebildete Harnsäure nicht zur Ausscheidung gelangt; vielleicht gehört hierher die chronische Gicht, bei welcher es zur Ablagerung von harnsauren Salzen in den Gelenken kommt und bei welcher Ranke, Neubauer u. A. die Ausscheidung der Harnsäure vermindert fanden

Wie W. Ebstein[1]) ausführt, wird bisher bei der Gicht allein oder wenigstens in vermehrter Menge Harnsäure im Knochenmark gebildet und nimmt ihren Weg durch die Lymphbahnen der Gelenke; ferner entsteht Harnsäure in den Muskeln, in der Haut etc., welche ebenfalls in den Saftcanälchen sich fortbewegt. Kommt es nun durch irgend eine erworbene oder congenitale Gelegenheitsursache zur Stauung der harnsäurereichen Lymphe, so entstehen vermöge der chemisch reizenden Eigenschaften der Harnsäure acute (Gichtanfall) oder chronische Reizzustände. Bei völliger Stase der Säftebewegung aber kann es sogar zu Necrosen kommen, worauf in die abgestorbenen Partien hinein Urate sich ablagern (Gichtknoten).

Nach Emil Pfeiffer (Verh. d. VII. Congr. f. innere Med. 1888) soll bei Menschen, die an gichtischer Diathese leiden, die im Körper entstehende Harnsäure in einer schwer löslichen und zur Ablagerung neigenden Form gebildet werden. Er stützt diese Annahme auf die Beobachtung, dass Harn von Männern zwischen 30—50 Jahren beim Filtriren durch Harnsäure auf einem Filter an Harnsäure ärmer wird, während umgekehrt der Harn von Kindern, Frauen und Greisen unter diesen Umständen Harnsäure aufnimmt. Bei Gicht und Harnsäuresteinen kann dem Urin durch ein Harnsäurefilter beinahe die ganze Menge von Harnsäure entzogen werden. Siehe auch W. Camerer, Zur Lehre von der Harnsäure und Gicht (Deutsch. med. Wochenschr. 1891).

Die Verminderung der Harnsäureausscheidung nach grossen Gaben von Chinin (H. Ranke) steht vollkommen im Einklange mit der Beobachtung von Binz, der nach Chinineingabe den Leucocytengehalt des Blutes herabgesetzt fand. Horbaczewsky fand

[1]) Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1886.

diese Angaben auch für den hungernden Menschen bestätigt. Er fand überdies, dass auch das Atropin ähnlich wie Chinin eine Herabsetzung der Leucocytenzahl im Blute und eine Verminderung der Harnsäureausscheidung bewirkt. Nach Einnahme von Pilocarpin trat Vermehrung des Leucocytengehaltes im Blute auf, in jenen Fällen, in denen auch der Harn geprüft wurde, zeigte sich die Harnsäure vermehrt. Hingegen ergaben die Versuche mit Antifebrin und Antipyrin eine Vermehrung des Leucocytengehaltes des Blutes und eine Verminderung der ausgeschiedenen Harnsäuremenge. Dieses letztere Ergebniss könnte durch verminderten Zerfall der Leucocyten trotz vermehrter Bildung derselben seine Erklärung finden.

Nach Rabuteau und Spencer Wells wird durch Jodkalium die Harnsäureausscheidung vermindert; eine gleiche Wirkung zeigt nach Genth, Neubauer und Beneke das Kochsalz. Die vielfach beobachtete, die Harnsäureausscheidung herabsetzende Wirkung der kohlensauren Alkalien beim Menschen dürfte durch die gesteigerte Alkalescenz der Gewebssäfte ihre Erklärung finden, wobei es zu vermehrter Oxydation der Harnsäure im Blute kommt.

Bei der Beurtheilung des Einflusses physiologischer und toxischer Agentien auf die Harnsäureausscheidung muss stets in Betracht gezogen werden, dass die Grösse derselben von zwei Componenten beeinflusst wird, und zwar von der Grösse der Harnsäureproduction als Folge des Zerfalles mehr weniger nucleinreicher Gewebe und von jener Menge, welche von der gebildeten Harnsäure im Blute weiter oxydirt wird. Die Harnsäureausscheidung wird also namentlich dann gesteigert erscheinen, wenn bei vermehrter Bildung derselben auch noch weniger Harnsäure wie in der Norm im Blute durch die Oxydation zerstört wird.

§. 16. Nachweis, Darstellung und chemisches Verhalten der Harnsäure.

Die aus dem sauren Harn sich nicht selten nach mehrstündigem Stehen spontan als Sediment abscheidende Harnsäure erscheint dem freien Auge in Form von hellgelben bis rothbraunen, krystallinischen Körnchen, welche am Boden und an den Wänden des Gefässes ziemlich fest haften. Unter dem Mikroskope erscheint die Harnsäure stets in gelbgefärbten Krystallen, deren Grundform die rhombische Tafel ist. Durch Abstumpfung zweier gegenüberliegender Winkel nähert sich die Form der elliptischen Tafel, welche bald in die Wetzsteinform übergeht, bald durch Abstumpfen der längeren Seiten eine flache, sechsseitige Tafel bildet. Auf diese Grundformen lassen sich die mannigfachen Gestalten zurückführen, in denen die Harnsäure als Sediment auftritt: Fassform mit einer um die Mitte laufenden Leiste, Reiskorn- und Getreidekornform, die pfeilförmigen und nadelähnlichen Formen,

welche häufig als spiessige Durchwachsungskrystalle (Fig. 14) erscheinen. Die Form der Harnsäurekrystalle hängt von der Concentration und chemischen Beschaffenheit des Harnes ab, aus dem sie herausfallen. Am schönsten fand ich die rhombische Tafelform der Harnsäurekrystalle im Sedimente von Harn im ersten Stadium der Zuckerharnruhr, sowie im Harn von Leuten, die reichliche Fleischkost geniessen und in welchem neben Harnsäure auch oxalsaurer Kalk herausfällt.

Aus jedem Harn wird ein wechselnd grosser Theil, nie aber sämmtliche darin enthaltene Harnsäure abgeschieden, wenn man 100 Ccm. des Harnes in einem Becherglase mit 5 Ccm. concentrirter Salzsäure versetzt und denselben an einem kühlen Ort 24—48 Stunden lang stehen lässt. Nach dieser Zeit findet

Fig. 14.



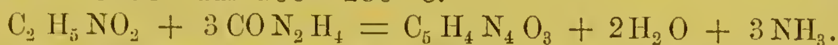
a Rhombische Harnsäurekrystalle sich der Wetzsteinform nähernd, *b* Fassform, *c* spiessige Krystalldrusen, *d* Rosette aus wetzsteinförmigen Krystallen.

man die Harnsäure in Form von rothbraun gefärbten Krystallen, welche grosse Aehnlichkeit mit jenen Krystallformen zeigen, in denen die Harnsäure spontan aus saurem Harne ausfällt, auf dem Boden und an den Wänden des Gefässes ausgeschieden.

D a r s t e l l u n g. In grösseren Mengen erhält man die Harnsäure aus Schlangenexcrementen, welche beinahe ausschliesslich aus harnsaurem Ammon bestehen. Man löst die vorher pulverisirten Excremente mit verdünnter Kalilauge (1 Theil KOH auf 20 Theile Wasser) und kocht so lange, bis sich kein Ammoniak mehr entwickelt. In die filtrirte Flüssigkeit leitet man einen Strom von Kohlensäureanhydrid so lange ein, bis sie kaum mehr alkalisch reagirt, es entsteht ein weisser, fast unlöslicher Niederschlag von saurem harnsaurem Kali, den man auf das Filter bringt und daselbst mit Wasser wäscht. Das Biurat

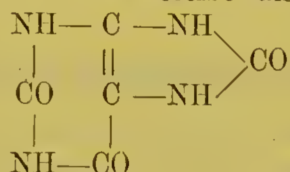
wird nun von Neuem in Kalilauge gelöst und die Lösung in siedende überschüssige Salzsäure gegossen; es fällt vollständig reine Harnsäure heraus, welche, am Filter gewaschen und getrocknet, als zartes, weisses Krystallpulver erscheint, das unter dem Mikroskope aus feinen Schüppchen besteht.

Die Synthese der Harnsäure gelang Horbaczewsky nach zwei Methoden. Zum ersten Male in E. Ludwig's Laboratorium [1]) durch Zusammenschmelzen von Glycocoll mit der 10fachen Menge von Harnstoff auf 200—230° C.



$$C_2H_5NO_2 + 3CON_2H_4 = C_5H_4N_4O_3 + 2H_2O + 3NH_3.$$

Diese Synthese, welche sich auf die von Strecker ausgeführte Spaltung der Harnsäure in Glycocoll, Kohlensäure und Ammoniak stützte, gab jedoch nur eine sehr geringe Ausbeute. Ein besseres Ergebniss in letzterer Beziehung lieferte die ebenfalls von Horbaczewsky ausgeführte Synthese der Harnsäure durch Einwirkung von Trichlormilchsäureamid auf Harnstoff [2]) oder auch von Trichlormilchsäure auf Harnstoff. Diese letztere Entstehungsweise der Harnsäure führt zu der von Medicus zuerst angegebenen Constitutionsformel der Harnsäure, wonach dieselbe als Acrylsäurediureïd



aufzufassen ist.

Hält man die Synthese der Harnsäure aus Trichlormilchsäure und Harnstoff der Beobachtung von O. Minkowski gegenüber, welcher nach der Exstirpation der Leber bei Gänsen das Auftreten reichlicher Mengen von Milchsäure und Ammoniak, zu gleicher Zeit aber auch eine bedeutende parallel gehende Verminderung der Harnsäurebildung constatirte, so darf man annehmen, dass sich ein Theil der Harnsäure im Organismus der Vögel aus Milchsäure und Ammoniak bildet.

Die Beziehungen der Harnsäure zu den Xanthinkörpern sind durch eine grosse Anzahl von Reactionen nachgewiesen:

1. Wird Harnsäure in alkalischer Lösung durch Reduction mit sehr natriumarmem Natriumamalgam in Xanthin und Hypoxanthin übergeführt.

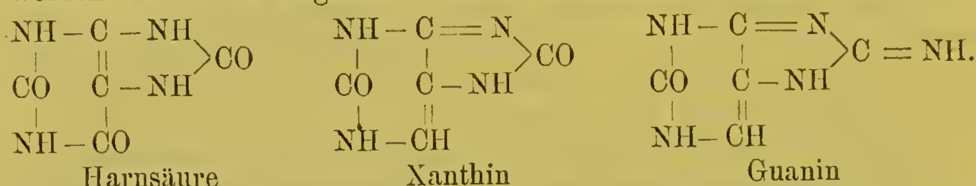
2. Erhält man bei der Oxydation von Harnsäure charakteristische Zerfallsproducte, welche auch bei der Oxydation der Xanthinkörper auftreten. So liefert Harnsäure beim Kochen mit verdünnter Salpetersäure, auch mit Braunstein und Schwefelsäure, Parabansäure, in gleicher Weise auch Guanin beim Behandeln mit Kaliumchlorat und Salzsäure Parabansäure, neben Guanidin, Oxalursäure, Oxalsäure und Harnstoff. Sowohl die Harnsäure, als auch die Xanthinkörper, deren Constitutionsformel bis nun bekannt ist, sind als Säurederivate des Harnstoffes zu betrachten, und zwar

---

[1]) Monatsh. f. Chemie. 1882, pag. 796.
[2]) Ibidem 1887. 201—207.

gehören sie zur Gruppe der Diureïde, indem sie Verbindungen zweier Moleküle von Harnstoff oder eines substituirten Harnstoffes mit dem Radical der Acrylsäure (Tricarbonkern) darstellen.

Die Beziehungen von Harnsäure, Xanthin und Guanin zu einander werden durch die folgenden Constitutionsformeln derselben deutlich:



Wir sehen, dass das Xanthin im Tricarbonkern 1 Atom Sauerstoff weniger enthält als die Harnsäure, ferner dass das Guanin ein Xanthin darstellt, in welchem 1 Atom O durch das zweiwerthige NH (Imid) ersetzt wurde, demnach eine Harnsäure, in welcher der eine Harnstoffrest durch einen Guanidinrest C(NH—)(=NH)(NH—) (s. pag. 66) vertreten ist.

Chemisches Verhalten der Harnsäure.

1. Löslichkeit. Die Harnsäure ist ein in Wasser sehr schwer löslicher Körper, indem sie sich erst in 14.000 bis 15.000 Theilen Wasser von gewöhnlicher Temperatur und in 1800—1900 Theilen siedenden Wassers löst, sie ist ferner unlöslich in verdünnten Säuren, in Alkohol und Aether. Ziemlich leicht löst sie sich in Glycerin, in Alkalien und in den Lösungen einiger Alkalisalze. So löst sich die Harnsäure leicht in den phosphorsauren, borsauren und essigsauren Salzen der Alkalien. Sie nimmt hierbei diesen Salzen einen Theil der Base, indem sie selbst saure harnsaure Salze bildet, zugleich auch die neutralen Salze der Alkalien in sauere umwandelt. Es löst z. B. eine erwärmte Lösung von Dinatriumphosphat eine geringe Menge von Harnsäure auf, welche hierbei in saures harnsaures Natron übergeht, während das neutrale Dinatriumphosphat sich in Mononatriumphosphat umwandelt. Eine siedend heisse Lösung von borsaurem Natron, mit Harnsäure gesättigt, lässt beim Erkalten die Harnsäure als solche krystallisirt wieder erscheinen. Ein Theil Lithiumcarbonat in 90 Theilen siedendem Wasser gelöst, nimmt 4 Theile Harnsäure auf. Daher werden Lithiumsalze zur Lösung von Harnsteinen in den Harnwegen therapeutisch empfohlen.

Vom Piperazidin, identisch mit dem Diäthylendiamin, wird Harnsäure in wässeriger Lösung 12mal so viel gelöst als vom Lithiumcarbonat.

2. Die Murexidprobe ist die eigentliche charakteristische Reaction der Harnsäure. Versetzt man eine sehr geringe Menge Harnsäure oder harnsaurer Salze mit einigen Tropfen

Salpetersäure und lässt die Probe in einem flachen Porzellanschälchen auf dem Wasserbade oder auf genügender Distanz über einer Flamme eintrocknen, so färbt sich die Probe zumeist gelbröthlich bis purpurroth. Letztere Färbung tritt aber viel stärker auf, wenn man dem eingetrockneten Rückstand nach dem Erkalten einen mit Ammoniak befeuchteten Glasstab nähert und die Ammoniakdämpfe auf denselben hinhaucht. Ueberschuss von Ammoniak macht die Reaction zu rasch schwinden. Die hierbei entstehende Verbindung ist Murexid, das Ammoniumsalz der im freien Zustande nicht beständigen Purpursäure, $C_8 H_4 (NH_4) N_5 O_6 + H_2 O$. Wird der ursprüngliche rothe Fleck oder auch das purpursauere Ammon mit wenig Natron- oder Kalilauge versetzt, so entsteht eine prachtvoll blauviolette Lösung von purpursauerem Natron, beziehungsweise Kali. Die Lösung entfärbt sich bald, rascher beim Erwärmen. (Ueber das differente Verhalten der eigentlichen Xanthinkörper s. pag. 71.)

3. Reducirende Eigenschaften. *a)* Erwärmt man eine harnsäurehältige Flüssigkeit naeh dem Zusatz von Natronlauge mit einer geringen Menge alkalischer Kupferlösung (Fehling'scher Flüssigkeit, s. pag. 217), so erhält man einen weissen Niederschlag, bestehend aus harnsauerem Kupferoxydul. Setzt man die Kupferlösung jedoch im Ueberschuss zu und erhitzt weiter, so wird Kupferoxyd reducirt und es scheidet sich rothes Kupferoxydul ab. Die Harnsäure hat sich auf Kosten eines Theiles des im Kupferoxyd enthaltenen Sauerstoffes oxydirt, wobei Allantoin, Harnstoff und Oxalsäure entstanden. Der Niederschlag von rothem Kupferoxydul kann in an Harnsäure reichem Harn die Gegenwart von Zucker vortäuschen, *b)* Eine alkalische Lösung von Harnsäure reducirt Silbernitrat selbst in der Kälte augenblicklich zu metallischem Silber. Löst man eine Spur Harnsäure in Sodalösung auf und betupft damit ein Stück Filtrirpapier, auf dem man einen Tropfen Silbernitratlösung aufsaugen liess, so entsteht noch bei $1^0/_{00}$ Harnsäuregehalt sogleich ein braunschwarzer, bei Anwesenheit von nur $^1/_{500}$ Mgrm. Harnsäure ein gelblicher Fleck von metallischem Silber.

4 Die harnsaueren Salze, Urate. Die Harnsäure ist eine zweibasische Säure, als solche bildet sie zwei Reihen von Salzen, neutrale und sauere. Die neutralen Salze werden schon durch Kohlensäure in sauere Salze verwandelt. Die harnsaueren Alkalisalze sind in Wasser löslich, und zwar die neutralen Salze mehr als die saueren. Die harnsaueren Erdalkalien sind in Wasser sehr schwer löslich. Die Metallsalze der Harnsäuere sind in Wasser unlöslich. Das löslichste Salz der Harnsäure ist das Lithiumsalz. Der Reihe nach mit abnehmender Löslichkeit folgen dann das neutrale harnsauere Kali, neutrales harnsaueres Natron, saueres harnsaueres — Kali —, Natron — und — Ammoniumoxyd. Die saueren harnsaueren Salze sind in kaltem Wasser schon ziemlich schwer löslich, in heissem

Wasser lösen sie sich viel leichter. So löst sich das sauere harnsauere Natron in 1150 Th. kaltem, hingegen schon in 124 Th. kochendem Wasser auf, das sauere harnsauere Ammon erst in 1600 Th. kalten Wassers.

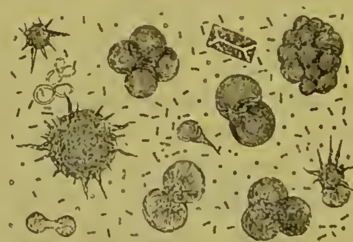
Saueres harnsaueres Natron und Kali erscheinen als Uratsediment häufig im saueren Harn bei catarrhalischen und rheumatischen Affectionen, bei Fiebern, welche exsudative Processe begleiten, auch in anderen Zuständen, welche eine starke Concentration des Harnes verursachen, in Form eines durch einen rothen Harnfarbstoff — Uroerythrin — rosenroth oder ziegelroth gefärbten voluminösen Niederschlages — Sedimentum lateritium —, hier und da auch als hellgelbes, seltener als fast weisses Sediment. Die Urate sind leicht daran zu erkennen, dass der von dem noch nicht abgesetzten oder wieder aufgeschwemmten Sedimente trübe Harn schon beim gelinden Erwärmen vollkommen klar wird. Beim Erkalten trübt sich der Harn wieder, indem die Urate wegen ihrer schweren Löslichkeit in kaltem Wasser sich wieder ausscheiden.

Enthält der sauere Harn neben Uraten auch Eiweiss, so bemerkt man beim Kochen des Harnes in der Eprouvette anfangs ein Klarwerden des Harnes, herrührend vom Lösen der Urate, und bei längerem Erhitzen wieder eine Trübung, diesmal vom Eiweiss herrührend.

Unter dem Mikroskope erscheint das sauere harnsauere Natron und Kali in Form moosförmig gruppirter, sehr kleiner amorpher Körnchen, bisweilen auch in Kugeln oder Biscuitformen.

Das sauere harnsauere Ammon bildet sich immer, wenn Harnsäure und ein Ammonsalz in alkalischer Lösung auf einander treffen, es findet sich als Sediment in alkalischen Harnen, häufig als Begleiter von phosphorsaurem Magnesiaammon. Stellt man es künstlich dar, indem man Harnsäure mit einer wässerigen Lösung von Ammoniak behandelt, so krystallisirt es in Form glänzender farbloser Nadeln, welche häufig sternförmig gruppirt sind. Im Harnsedimente erscheint es, unter dem Mikroskope, in Form von kugeligen Massen, welche immer gelb gefärbt und hier und da mit durchsichtigen Spitzen strahlenförmig besetzt sind (Stechapfel, Morgensterne), oft sind die Fortsätze der Kugeln so lang, dass auch andere imitirende Formen entstehen (Spinnen, mehrwurzelige Zähne etc.). S. Fig. 15.

Fig. 15.



Harnsaures Ammoniak nach v. Jaksch.

Das sauere harnsauere Ammon ist ein häufiger Bestandtheil der Phosphatsteine und anderer Blasenconcremente, es kommt auch im Harnsäureinfarct der Neugeborenen vor.

Fügt man zu einem aus Uraten bestehenden Sedimente unter dem Mikroskope zwischen Objectträger und Deckgläschen einen Tropfen Salzsäure zu und lässt $^1/_4 - ^1/_2$ Stunde stehen, so findet man nach dieser Zeit aus den Uraten Krystalle von Harnsäure abgeschieden, zumeist die Wetzsteinform zeigend.

§. 17. Bestimmung der Harnsäure.

Da die Abscheidung der Harnsäure und der harnsaueren Salze aus einer Harnportion, nicht allein von der Menge der darin enthaltenen Harnsäure, sondern auch von dem Concentrationsgrade, von der Acidität des Harnes, von seiner speciellen Zusammensetzung, im gegebenen Falle auch von der Temperatur des umgebenden Mediums abhängt, so lässt sich aus der Menge der spontan ausgeschiedenen Harnsäure nicht auf die davon im Harn enthaltene Menge schliessen. Es kann ein Harn reichlich Harnsäure enthalten, ohne dass diese als Sediment erscheint und umgekehrt. Klinisch verwerthbare Angaben über den Gehalt des Harnes an Harnsäure erhält man nur durch eine directe Bestimmung derselben.

Bevor man an die Bestimmung der Harnsäure geht, ist Folgendes zu beachten: 1. Sehr verdünnte Harne werden zweckmässig auf dem Wasserbade so weit eingedampft, bis die erkaltete Probe ein spec. Gew. von 1020—1030 zeigt. 2. Enthält der Harn Eiweiss, so muss vor Ausführung der Bestimmung, eine abgemessene Menge nach pag. 51 vom Eiweiss befreit werden. 3. Enthält der Harn bereits Harnsäure oder harnsauere Salze im Sediment abgeschieden, so muss das Sediment zuerst wieder aufgelöst werden. Das gelingt manchmal durch Erwärmen des Gesammtharnes auf dem Wasserbade; zweckmässiger ist es, dem saueren Harn in der Kälte so lange ein abgemessenes Volum Natronlauge zuzusetzen, bis sämmtlicher harnsäurehältiger Niederschlag gelöst ist.

I. Bestimmung durch Wägung.

a) Aeltere Methode nach **Heintz** und **Schwanert.** Man misst je nach der Concentration des Harnes 100—200 Ccm. Harn in ein Bechergläschen und versetzt denselben mit 5, beziehungsweise 10 Ccm. concentrirter Salzsäure, rührt gut um und lässt die Mischung 48 Stunden an einem kühlen und dunklen Orte stehen. Nach dieser Zeit wird die abgeschiedene Harnsäure aus dem Becherglase unter Zuhilfenahme einer abgestutzten Federfahne auf einem zuvor bei 100° C. getrockneten und gewogenen, aschefreien Filter von 7 Cm. Durchmesser gesammelt. Der rothbraun gefärbte krystallinische Niederschlag wird nun auf dem Filter so lange mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat mit Silbernitrat keinen Niederschlag mehr gibt, also sämmtliche Salzsäure entfernt ist. Sowohl beim Herausbringen der Harnsäure aus dem Becherglase, als beim Waschen derselben auf dem Filter soll möglichst wenig Wasser verbraucht werden; letzteres geschieht, wenn man das auf dem Filter

aufgegossene Waschwasser vorerst vollkommen verlaufen lässt, bevor man wieder neues auf das Filter bringt. Dann wird das Filter mit den Krystallen wieder bei 100° C. getrocknet und gewogen. Die Differenz beider Wägungen zeigt das Gewicht der Harnsäure in 100, respective 200 Ccm. Harn an, aus welchem die Harnsäuremenge in der 24stündigen Harnmenge berechnet werden kann. Die so ausgeschiedene Harnsäure ist meistens mit Farbstoff verunreinigt, doch wird sie nach Heintz gewöhnlich als reine Harnsäure verrechnet, indem die Menge des Farbstoffes gleich der der Harnsäure sein soll, welche in 100 Ccm. sauerem Harn und 30 Ccm. Waschwasser gelöst bleibt.

Der durch die Löslichkeit der Harnsäure im Wasser beim Auswaschen des Niederschlages bedingte Fehler wird nach Zabelin und Voit corrigirt, wenn man das Filtrat mit dem Waschwasser vereinigt und für je 100 Ccm. der Flüssigkeit 0·0045 Grm. Harnsäure in Rechnung bringt.

Schwanert hat Lösungen von harnsauerem Natrium, entsprechend einem Gehalte von 0·05% Harnsäure, mit 10% HCl versetzt, 48 Stunden lang stehen gelassen, dann die gesammelte bei 100° getrocknete Harnsäure gewogen. Es blieben im Mittel von drei Versuchen in 100 Ccm. Flüssigkeit gelöst 0·0048 Grm. Harnsäure, welche also nach Schwanert bei der Harnsäurebestimmung für je 100 Ccm. Flüssigkeit und Waschwasser in Rechnung gebracht werden.

Berechnung. Bei 100° getrocknetes Filter sammt Uhrschalen und Klammer gewogen . . . . 12·2345 Grm.
Bei 100° getrocknetes Filter sammt Harnsäure in 100 Ccm. Harn 12·2844 „
0·0499 Grm.

Für 100 Ccm. Flüssigkeit hinzu addirt als Correctur nach Voit und Zabelin . . . . 0·0045 „
daher Harnsäure in 100 Ccm. Harn . . . . 0·0544 Grm.
und in der 24stündigen Harnmenge von 1200 Ccm.,

$$100 : 0{\cdot}0544 = 1200 : x$$
$$x = 0{\cdot}6528 \text{ Grm. Harnsäure.}$$

b) **Salkowski's** Methode der Harnsäurebestimmung, modificirt von **E. Ludwig.**

Princip. Die Fällung der Harnsäure aus dem Harn mittelst Salzsäure ist in keinem Falle eine vollständige, die Menge der gelöst bleibenden Harnsäure wechselt überdies je nach der Beschaffenheit des Harnes. Salkowski zeigte nun, dass die unter solchen Umständen gelöst bleibende Harnsäure bei Gegenwart von Neutralsalz oder einer ammoniakalischen Magnesialösung durch ammoniakalische Silberlösung aus dem Harn als Verbindung mit Silber und einem zweiten Metall, bis auf Spuren ausgefällt werden kann und gründete darauf eine Methode der Harnsäurebestimmung. Diese wird mit der Modification von E. Ludwig in folgender Weise ausgeführt.

Erfordernisse: 1. Ammoniakalische Silberlösung, welche 26 Grm. Silbernitrat im Liter enthält. Man löst 26 Grm. Silbernitrat in Wasser, versetzt die Lösung mit so viel Ammoniak, dass der anfangs gebildete Niederschlag von Silberoxyd wieder in Lösung geht und füllt die Lösung mit Wasser bis zum Liter auf.

2. Magnesiamischung. Es werden 100 Grm. krystallis. Magnesiumchlorid in Wasser gelöst, zur Lösung fügt man eine reichliche Menge kalt gesättigter

Ammoniumchloridlösung und darauf so viel Ammoniakflüssigkeit, dass die Mischung stark darnach riecht. Die Mischung soll klar sein; ein etwaiger flockiger Niederschlag von Magnesiumoxydhydrat wird durch weiteren Zusatz von Ammoniumchloridlösung in Lösung gebracht, schliesslich wird auf 1 Liter aufgefüllt.

3. Lösung von Einfach-Schwefelkalium oder Schwefelnatrium. Man löst 15 Grm. Kalihydrat oder 10 Grm. Natronhydrat zum Liter, die eine Hälfte der Lösung sättigt man vollständig mit Schwefelwasserstoff und mischt mit der anderen Hälfte wieder. Die Alkalihydrate müssen vollkommen frei von Salpetersäure und salpetriger Säure sein. Die Lösung zersetzt sich an der Luft allmälig.

Die Concentration der drei eben geschilderten Reagentien ist so gewählt, dass je 10 Ccm. derselben für je 100 Ccm. Harn vollständig ausreichen, um einerseits alle Phosphorsäure und alle Harnsäure zu fällen und andererseits den harnsäurehältigen Niederschlag auch aus einem an Harnsäure sehr reichen Harn vollständig zu fällen und aus dem Niederschlag die Harnsäure in Lösung zu bringen.

Ausführung. Es werden in ein Becherglas 100 oder 200 Ccm. eiweissfreier Harn gemessen. In einem anderen Becherglas mischt man auf je 100 Ccm. Harn 10 Ccm. der Silberlösung mit 10 Ccm. der Magnesiamischung und löst den entstandenen Niederschlag von Chlorsilber in Ammoniak wieder; ein etwa entstandener Niederschlag von Magnesiumoxydhydrat wird durch Ammoniumchlorid gelöst. Diese Mischung wird unter Umrühren dem Harn zugegossen, vom entstandenen Niederschlag wird auf einem Saugfilter abfiltrirt und mit Wasser, dem etwas Ammoniak zugesetzt wurde, 2—3mal gewaschen. Es ist nicht nothwendig, aus dem Becherglas auch den letzten Rest des Niederschlages auf das Filter zu bringen. Ist alle Flüssigkeit vom Filter abgesaugt, so wird der halb trockene Niederschlag vom Filter mit einem Glasstabe, ohne das Filter zu zerreissen, abgelöst und in das Becherglas übertragen. Auch die am Filter befindlichen Reste des Niederschlages werden mit Schonung des Filters möglichst vollständig in das Becherglas gespritzt.

Nun verdünnt man 10 Ccm. der Schwefelalkalilösung mit ungefähr dem gleichen Volum Wasser und erhitzt zum Kochen. Mit dieser Flüssigkeit bespült man das ganze Filter und lässt sie in das unter dem Trichter gestellte, den Niederschlag enthaltende Becherglas fliessen. Hier zertheilt man den Niederschlag mit einem Glasstab und erhitzt über freiem Feuer bis gerade zum Sieden oder man stellt das Becherglas in kochendes Wasser. Zu langes Erhitzen bedingt einen Verlust an Harnsäure (indem diese in alkalischer Lösung bei Zutritt von Luft zu Uroxansäure oxydirt wird). Nachdem der ganze Niederschlag schwarz geworden, filtrirt man durch das bereits benützte Filter in eine Schale und wäscht den Niederschlag mit heissem Wasser aus. Das Filtrat wird dann mit Salzsäure angesäuert, wozu 5 Ccm. einer auf das 4fache verdünnten Säure von 1·12 Dichte genügen und auf 10—15 Ccm. eingeengt. Man dampft zweckmässig so weit ein, bis die Ausscheidung der Harnsäurekrystalle schon in der Wärme beginnt. Nach dem Erkalten krystallisirt die Harnsäure in 1—2 Stunden vollends aus. Die Krystalle bringt man auf ein bei 110° getrocknetes und gewogenes Glaswollfilter, wobei man das Filtrat zum Nachspülen der Schale verwendet, dann wird die Mutterlauge abgesaugt und das Filter nur mit kleinen Wassermengen chlorfrei gewaschen.

Neben der Harnsäure befindet sich auf dem Filter noch Schwefel, welcher sich aus dem Schwefelalkali bei Zusatz der Säure abgeschieden hat. Dieser wird vor dem Wägen in der Weise entfernt, dass man das Filter nach dem Erkalten 3mal mit Schwefelkohlenstoff durchspült und den Schwefelkohlenstoff sofort durch Aether verdrängt. Das Filter wird dann wieder bei 110⁰ getrocknet und nach dem Erkalten im Exsiccator gewogen.

Fig. 16.



Ludwig'sches Filter.

Das bei der Bestimmung der Harnsäure von E. Ludwig angewendete Glaswollfilter, in welchem Trichter und Filtermaterial vereint sind, hat vor den Papierfiltern viele Vorzüge, welche dessen Verwendung in den Laboratorien rasch verallgemeinerten. Es ermöglicht grobkörnige und flockige Niederschläge — namentlich mit Hilfe der Saugpumpe — sehr rasch und unter Anwendung von wenig Flüssigkeit zu waschen, ferner lassen sich die Niederschläge rasch und bei genügend hoher Temperatur trocknen, ohne dass das Filtermaterial (wie dies beim Papier der Fall ist) an seinem Gewicht verliert, auch ermöglicht es, selbst sehr hygroskopische Substanzen direct im Trichter zu wägen. Das Glaswollfilter besteht aus einer am oberen Ende 2—2·5 Cm. weiten, nach unten conisch sich verjüngenden, circa 14 Cm. langen Glasröhre, deren unteres Ende schief abgeschnitten ist (s. Fig. 16) und welches sich 4 Cm. vor demselben fast capillar verengt.

Das obere weite Ende des Filters ist mit einem hohlen, luftdicht eingeschliffenen Glasstopfen verschliessbar. Zum Gebrauch wird der conische Theil des weiteren Rohres bis gegen die verengte Stelle des Abflussrohres mit einem Bausch feinster Glaswolle oder auch mit sehr feinem Asbest genügend dicht ausgestopft. Zur Prüfung der Durchgängigkeit, gleichzeitig zur Vereinigung loser Theilchen des Füllmateriales wird das Filter mehrmals mit Wasser durchgespült, hierauf das Wasser durch Alkohol verdrängt, das Filter offen bei 110⁰ C. getrocknet und nach dem Erkalten gewogen. Beim Trocknen bringt man das Filter im Trockenschrank senkrecht in ein durchlochtes Blech. Das gewogene Filter wird passend in einem Gestelle befestigt und die Harnsäure auf demselben in der oben beschriebenen Weise gesammelt, gewaschen und bei 110⁰ C. bis zur Erreichung des constanten Gewichtes getrocknet.

Der Unterschied des Gewichtes zwischen dem ohne und dem mit der Harnsäure gewogenen Glaswollfilter ist das Gewicht der in der zur Bestimmung verwendeten Harnsäuremenge gefundenen Harnsäure.

Wenn sich die Harnsäurekrystalle zu stark gefärbt oder noch mit Schwefelsilber gemengt abscheiden, so löst man sie in der Wärme mit einer weder Salpetersäure, noch salpetrige Säure hältigen Natronlauge, filtrirt, säuert das Filtrat mit Salzsäure an und verdampft zur Krystallisation.

Bei Versuchen mit reiner Harnsäure erhielt E. Ludwig nach diesem Verfahren im Mittel 98% derselben wieder.

Um das die Harnsäure enthaltende getrocknete Glaswollfilter bequem wägen zu können, benützt v. Jaksch einen auf der Wage liegenden, vorher gewogenen, dem Glaswollfilter entsprechend spitzen Glaswinkel, in dem das verjüngte Ende des Filters passend zu liegen kommt.

Im Harn von an Diabetes mellitus Erkrankten ist die Fällung der Harnsäure durch Salzsäure wegen des reichlichen Vorhandenseins von Phosphaten eine sehr unvollkommene. Naunyn und Riess fällen daher den Harn mit essigsaurem Blei. Es wird vom Niederschlage abfiltrirt und im Filtrate die Harnsäure mit essigsaurem Quecksilberoxyd gefällt. Der nun entstehende Niederschlag wird in Wasser aufgeschlämmt, mit Schwefelwasserstoff zerlegt, hierauf mit Wasser ausgekocht und das Filtrat auf ein geringes Volum gebracht. Nach dem Ansäuern desselben mit Salzsäure scheidet sich die Harnsäure aus, welche auf's Filter gebracht, getrocknet und gewogen wird. Gewiss würde auch hier die Fällungsmethode nach Salkowski genügen.

c) Fokker's Methode der Harnbestimmung. Sie beruht auf der Unlöslichkeit des saueren harnsaueren Ammons im alkalischen Harn.

II. Titrimetrische Bestimmungsmethoden.

Mit Beibehaltung des Principes der Ausfällung der Harnsäure durch ammoniakalische Silberlösung bei Gegenwart von Magnesiasalzen haben Haycraft und nach ihm Czapek die folgenden titrimetrischen Methoden der Harnsäurebestimmung empfohlen.

Haycraft fand, dass, wenn Harnsäure in Gegenwart von Magnesiasalz mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt wird, der Niederschlag auf 1 Molekül Harnsäure 1 Atom Silber enthält; demnach kann aus der Menge des im Niederschlage enthaltenen Silbers auf die Menge der damit in Verbindung gewesenen Harnsäure geschlossen werden.

Es werden 25 Ccm. Harn zunächst mit 1 Grm. Natriumbicarbonat versetzt, dann mit Ammoniak stark alkalisch gemacht und zuletzt mit ammoniakalischer Silberlösung gefällt. Der reingewaschene Niederschlag wird auf dem Filter mit 20—30% chlorfreier Salpetersäure (vom spec. Gew. 1·12—1·185) gelöst und in dieser Lösung titrirt man dann nach Volhard auf Silber (s. pag. 142) mit einer Hundertstel-Normal-Rhodankaliumlösung. Jeder Cubikcentimeter dieser Lösung entspricht 1·68 Mgrm. Harnsäure.

Dieses Verfahren wurde von Czapek dahin verändert, dass er ein abgemessenes Volum Harn mit Magnesiamischung und mit einem bestimmten Volum ammoniakalischer Silberlösung von bekanntem Gehalt versetzt, von dem entstandenen Niederschlag abfiltrirt und das im Filtat enthaltene Silber mit Schwefelalkalilösung von bekanntem Titer zurücktitrirt. Da in dem Niederschlag auf 1 Molekül Harnsäure 1 Atom Silber enthalten ist, so lässt sich aus der im Filtrat nicht wiedergefundenen Silbermenge die Menge der in einem bestimmten Volum Harn enthaltenen Harnsäure berechnen.

Beide Verfahren, welche gegenüber der Wägungsmethode den Vorzug grosser Zeitersparniss bieten sollen, geben, im Harn ausgeführt, etwas zu hohe Werthe. Den wichtigsten Einwand gegen deren Brauchbarkeit enthält die Angabe Salkowski's, wonach der Harnsäuresilbermagnesiumniederschlag keinen constanten Gehalt an Silber hat.

Auf die Unlöslichkeit des harnsauren Kupferoxyduls haben Arthaud und Butte ein titrimetrisches Bestimmungsverfahren der Harnsäure gegründet. (Zeitschr. f. analyt. Chemie. Bd. XXIX, pag. 379.)

§. 18. Allantoin, $C_4 H_6 N_4 O_3$.

Allantoin, ein Oxydationsproduct der Harnsäure, wurde von Parkes im Kindswasser und im Harne neugeborener Kinder innerhalb der ersten 8 Tage nach der Geburt gefunden. Nach Gusserow und Hermann soll es auch im normalen menschlichen Harn in geringen Mengen, reichlicher im Harn der Schwangeren vorkommen. Schottin fand es nach Einnehmen von grösseren Gaben Gerbsäure. Es kommt regelmässig in der Allantoisflüssigkeit der Kühe und im Harne saugender Kälber vor. Beim Hunde tritt nach Fütterung von Harnsäure Allantoin im Harne auf, auch wird es bisweilen im normalen Hundeharn gefunden.

Synthetisch erhält man das Allantoin durch Erhitzen von 2 Molekülen Harnstoff mit 1 Molekül Glyoxylsäure. Durch Reduction mit Jodwasserstoff zerfällt es in Hydantoin (Glycolylharnstoff) und Harnstoff. Demnach ist das Allantoin als Diureïd, und zwar nach der obigen Synthese als Diureïd der Glyoxylsäure

$$CO\begin{matrix} \diagup NH - CH - NH \diagdown \\ \quad\quad\quad | \quad\quad\quad \\ \diagdown NH - CO \quad NH_2 \diagup \end{matrix}CO$$

aufzufassen.

Erhitzt man Harnsäure, die mit Wasser zu einem dünnen Brei angerührt ist, zum Kochen unter gleichzeitigem Zusatz von Bleisuperoxyd in kleinen Portionen, so wird die Harnsäure unter Aufnahme von 1 Mol. Sauerstoff und 1 Mol. Wasser zu Allantoin unter gleichzeitiger Abspaltung von Kohlensäureanhydrid oxydirt:

$$\underset{\text{Harnsäure}}{C_5 H_4 N_4 O_3} + O + H_2 O = \underset{\text{Allantoin}}{C_4 H_6 N_4 O_3} + CO_2$$

Das Allantoin bildet monokline Säulen, schwer löslich in kaltem, leicht in heissem Wasser und in Natronlauge. Unlöslich in Alkohol.

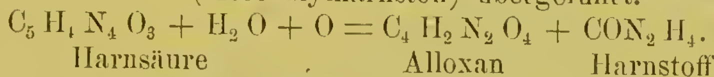
Nachweis im Harne. Nach Meissner fällt man den Harn mit Barytwasser aus; der gelöste Baryt wird mit Schwefelsäure unter sorgfältiger Vermeidung eines Ueberschusses gefällt, das alkalische Filtrat mit concentrirter Quecksilberchloridlösung so lange versetzt, als noch ein Niederschlag entsteht. Hierbei wird die Reaction wieder sauer, man neutralisirt mit Aetzkali und fügt weiter Quecksilberchlorid hinzu, so lange ein Niederschlag erfolgt. Die gesammelten Niederschläge werden im Wasser vertheilt und durch Schwefelsäure zersetzt; aus dem eingedampften Filtrat scheidet sich das Allantoin in Krystallen aus. Aus dem Harne von jungen Kälbern krystallisirt das Allantoin schon beim Eindampfen desselben bis zum Syrup, wenn man diesen mehrere Tage lang stehen lässt.

Mit Furfurol und Salzsäure zeigt Allantoin die gleiche Reaction wie Harnstoff.

§. 19. Oxalursäure, $C_3H_4N_2O_4 = CO\langle^{NH_2}_{NH \,.\, CO \,.\, COOH}$.

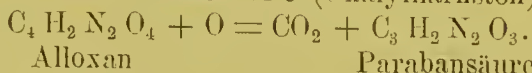
Wir haben unter den chemischen Eigenschaften der Harnsäure deren leichte Oxydationsfähigkeit hervorgehoben, ferner auch, dass sie sich in Reste spaltet, welche neben Harnstoff und Kohlensäure als Harnstoffderivate gewisser Säurereste, als Ureïde, aufgefasst werden. — Es ist auch gelungen, im thierischen Organismus chemische Verbindungen aufzufinden, welche theils directe Oxydationsproducte der Harnsäure, theils Zwischenstufen zwischen diesen und den endgiltigen Spaltungsproducten derselben darstellen.

Die Harnsäure wird bei der Oxydation mit Salpetersäure in Harnstoff und Alloxan (Mesoxalylharnstoff) übergeführt.



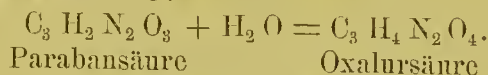
$$\underset{\text{Harnsäure}}{C_5H_4N_4O_3} + H_2O + O = \underset{\text{Alloxan}}{C_4H_2N_2O_4} + \underset{\text{Harnstoff}}{CON_2H_4}.$$

Das Alloxan zerfällt nach Aufnahme von Sauerstoff in Kohlensäureanhydrid und Parabansäure (Oxalylharnstoff).



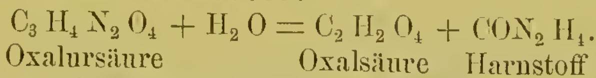
$$\underset{\text{Alloxan}}{C_4H_2N_2O_4} + O = CO_2 + \underset{\text{Parabansäure}}{C_3H_2N_2O_3}.$$

Die Parabansäure wird durch Aufnahme von einem Molekül Wasser zur Oxalursäure:



$$\underset{\text{Parabansäure}}{C_3H_2N_2O_3} + H_2O = \underset{\text{Oxalursäure}}{C_3H_4N_2O_4}.$$

Die wässerige Lösung der Oxalursäure zerfällt in der Hitze zu Oxalsäure und Harnstoff:



$$\underset{\text{Oxalursäure}}{C_3H_4N_2O_4} + H_2O = \underset{\text{Oxalsäure}}{C_2H_2O_4} + \underset{\text{Harnstoff}}{CON_2H_4}.$$

Von den einzelnen Gliedern dieser Oxydationsreihe hat Liebig das Alloxan in einer Stuhlentleerung bei Dickdarmcatarrh aufgefunden. Das Vorkommen des Ammoniumsalzes der Oxalursäure im Harne hat E. Schunck nachgewiesen.

Das oxalursauere Ammon kommt nur in sehr geringer Menge im Harne vor; Neubauer erhielt aus 100—150 Liter Harn eine Ausbeute, welche gerade hinreichte, die Identität des Körpers festzustellen. Auch die Oxalsäure, welche wir als nächstes Spaltungsproduct der Oxalursäure kennen gelernt haben, bildet in geringer Menge einen normalen Bestandtheil des Harnes, und es ist die Frage offen, ob die im Harn vorkommende Oxalsäure ein Spaltungsproduct der Harnsäure ist, also speciell von der Oxalursäure abstammt, oder ob sie als Oxydationsproduct von Derivaten aus der Fettsäurereihe, mögen diese von den Eiweisskörpern oder von den Kohlehydraten herstammen, aufgefasst werden muss.

Chemisches Verhalten. Die freie Oxalursäure ist ein weisses lockeres Krystallpulver, welches sich nur schwierig in Wasser

löst. Die oxalursaueren Alkalien, sowie das oxalursauere Ammoniak sind in Wasser löslich. Kocht man die Oxalursäure längere Zeit mit Wasser, mit verdünnten Alkalien oder auch mit Salzsäure, so zerfällt sie in Oxalsäure und Harnstoff. Auf dieses Verhalten gründet sich die empfindlichste Reaction zur Erkennung der Oxalursäure.

Nachweis. Versetzt man eine mässig verdünnte wässerige Lösung von oxalursauerem Ammon mit Calciumchlorid und Ammon, so entsteht kein Niederschlag. Wird hierauf die Mischung erwärmt, so tritt noch weit vor der Siedhitze Trübung ein, indem sich oxalsauerer Kalk massenhaft ausscheidet. Nach diesem Verfahren lassen sich mit Hilfe des Mikroskopes noch äusserst geringe Mengen von Oxalursäure auffinden. In concentrirten Lösungen fällt allerdings der oxalsauere Kalk amorph heraus, verdünnte Lösungen aber, besonders wenn die Flüssigkeit noch Farbstoffe enthält (wie der Urin z. B.), geben, in dieser Weise behandelt, einen in Essigsäure unlöslichen Niederschlag von oxalsaurem Kalk, der unter dem Mikroskope die bekannten Quadratoctaëder zeigt. Sollten unter dem Mikroskope wohl ausgebildete Krystalle von oxalsauerem Kalk nicht auffindbar sein, so kann man nach Neubauer's Verfahren die amorphe Form des oxalsaueren Kalkes in die krystallinische überführen. (S. bei Oxalsäure.)

Zur Darstellung des oxalursaueren Ammons aus dem Harne sind grosse Mengen, 50—100 Liter, erforderlich. Wird frischer, sauer reagirender Harn durch Thierkohle langsam filtrirt, so dass innerhalb 24 Stunden etwa 16—20 Liter Harn eine, in einer Pipette befindliche Kohlensäule von 400 Ccm. Rauminhalt passiren, so wird das oxalursauere Ammon von der Kohle zurückgehalten und kann derselben durch Alkohol wieder entzogen werden. Zum Zurückhalten der Epithelien wird die Kohle oben mit Leinwand bedeckt, welche von Zeit zu Zeit gewechselt wird. Verliert die Kohle die entfärbende Kraft, so wird sie der Pipette entnommen und diese mit frischer Kohle gefüllt. Die gesättigte Kohle wird zunächst mit Wasser bis zur völligen Entfernung der Chloride und Phosphate ausgewaschen, an der Luft getrocknet und hierauf mit Alkohol so lange ausgekocht, bis dieser sich nicht mehr färbt. Die filtrirte alkoholische Lösung wird hierauf abdestillirt, der Rückstand am Wasserbade verdunstet und dann mit lauwarmem Wasser extrahirt. Die braune wässerige Lösung, zur Syrupconsistenz verdunstet, scheidet nach längerem Stehen oxalursaueres Ammoniak krystallinisch ab. Man entfernt die Reste der Mutterlauge durch absoluten Alkohol, wäscht den krystallinischen Rückstand noch einige Mal mit Alkohol nach und reinigt durch Umkrystallisiren in wässeriger Lösung nach vorherigem Digeriren mit Thierkohle.

§. 20. Die Kryptophansäure, $C_5 H_9 NO_5$.

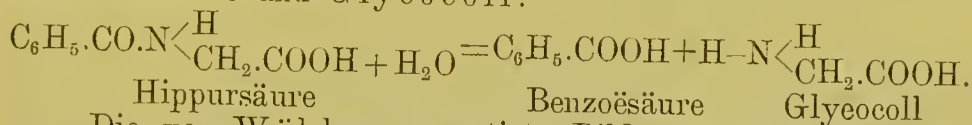
Thudichum nennt eine Säure von der obigen Formel, welche er aus normalem Harn isolirte, Kryptophansäure. Um sie aus frischem Harne zu erhalten, wird derselbe mit Kalkmilch alkalisch gemacht, filtrirt, darauf mit Essigsäure wieder angesäuert und bis zur Krystallisation concentrirt. Der von den Krystallen abgegossene Syrup wird mit dem 5fachen Volum starken Alkohols ge-

mischt, in einer Flasche geschüttelt, wodurch ein schmieriger Niederschlag von kryptophansaurem Kalk fällt, der nach mehrmaligem Waschen mit Alkohol gereinigt wird. Hierzu löst man das rohe Kalksalz in Wasser und fällt mit einem grossen Ueberschusse einer gesättigten Lösung von Bleizucker. Der Niederschlag (basisch kryptophansaures Blei) wird abfiltrirt und das Filtrat mit dem 5fachen Volum absolutem Alkohol vermischt, wodurch weisses neutrales kryptophansaures Bleioxyd gefällt wird. Dieses wird auf dem Filter gesammelt, mit Alkohol, darauf mit wenig Wasser, zuletzt mit Aether gewaschen, im Vacuum getrocknet und endlich mit der genügenden Menge Schwefelsäure zersetzt. Die Lösung wird zur weiteren Reinigung mit Barytwasser gesättigt, der überschüssige Baryt mit Kohlensäure entfernt und das Filtrat mit Alkohol gemischt, es fällt der kryptophansaure Baryt in weissen Flocken heraus. Dieser kann nun durch Umsetzen in das Bleisalz übergeführt werden und durch Zerlegung des letzteren mit Schwefelsäure erhält man die freie Säure.

Die Kryptophansäure ist amorph, gummiartig durchscheinend, löslich in Wasser, weniger in Alkohol, am wenigsten in Aether. Sie bildet mit den Alkalien und Erdalkalien in Wasser lösliche, mit den Metalloxyden schwer lösliche Salze. Die Kryptophansäure reducirt das Kupfer in alkalischen Lösungen. Hlasiwetz und Habermann vermutheten, dass die Kryptophansäure eine unreine Glutaminsäure sei, sie wiesen darauf hin, dass die Formel der letzteren sich von der der Glutaminsäure nur durch ein Mehr von einem Atom Sauerstoff unterscheidet.

§. 21. Die Hippursäure, $C_9H_9NO_3$.

Die Hippursäure wurde zuerst von Liebig im Pferdeharne aufgefunden. Sie kommt im Harne aller Pflanzenfresser in relativ grosser Menge (im Harne der Kühe täglich 1·5 Grm.) vor und bildet in geringer Menge einen normalen Bestandtheil des menschlichen Harnes. Sie ist eine sogenannte gepaarte Säure und zerfällt beim Kochen mit Säuren unter Wasseraufnahme in Benzoësäure und Glycocoll:



$$C_6H_5.CO.N\langle^{H}_{CH_2.COOH} + H_2O = C_6H_5.COOH + H\text{–}N\langle^{H}_{CH_2.COOH}.$$

Hippursäure — Benzoësäure — Glycocoll

Die von Wöhler constatirte Bildung der Hippursäure im Körper der Säugethiere nach Zufuhr von Benzoësäure, wo sich diese mit dem im Blute als Spaltungsproduct der Eiweisskörper vorhandenen Glycocoll (Amidoessigsäure) verbindet, war das erste Beispiel für die im thierischen Körper unter Wasserabspaltung stattfindende Synthese organischer Verbindungen, und damit der Ausgangspunkt für eine Reihe wichtiger Errungenschaften auf dem Gebiete der Biochemie. Als Quelle der im Harne der Pflanzenfresser vorkommenden Hippursäure lag es nahe, zunächst die in den Futterkräutern vorkommenden aromatischen Substanzen — Benzoësäure, Chinasäure — direct oder deren Derivate zu betrachten. Auch für das Vorkommen der Hippursäure im menschlichen Harn galten die mit der Pflanzennahrung eingeführten aromatischen Substanzen als einzige Quelle, bis weitere Beobachtungen zeigten, dass hungernde Hunde und auch der Mensch bei ausschliesslicher Fleischkost Hippursäure ausscheiden. Wie E. und H. Salkowski zeigten, ist es die von ihnen als constantes Product der Pancreasfäul-

niss von Fleisch und Fibrin aufgefundene Phenylpropionsäure, $C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . COOH$, welche im Organismus zu Benzoësäure oxydirt und als Hippursäure im Harn ausgeschieden wird. Es ist nämlich höchst wahrscheinlich, dass auch während der Darmverdauung der Eiweisskörper eine geringe Menge Phenylpropionsäure entsteht; für das Erscheinen der Hippursäure im Harn beim hungernden Thiere wurde ebenso wie für die Indicanausscheidung unter gleichen Verhältnissen als Erklärungsgrund angenommen, dass auch in den lebenden Geweben fäulnissartige Processe verlaufen, bei denen sich aus dem Eiweisskörper aromatische Substanzen, die weiter im Organismus zu Benzoësäure oxydirt werden, abspalten. Die Bedeutung der Darmfäulniss für die Entstehung der Hippursäure erhellt auch aus der Beobachtung E. Baumann's, dass nach kräftiger Desinfection des Darmes mit Calomel bei Hunden die Hippursäure aus dem Harne verschwindet.

Sowie die Benzoësäure, in den Thierkörper eingeführt, mit Glycocoll unter Wasserabgabe sich zur Hippursäure paart, so nehmen auch andere aromatische Säuren: Nitrobenzoësäure, Anissäure, Salicylsäure, Toluylsäure, Chlorbenzoësäure, Mesitylensäure, entweder als Ganzes oder, nachdem eine der Seitenketten oxydirt wurde, das Glycocoll im Organismus auf und werden als sogenannte Glycocollsubstitutionsproducte im Harn ausgeschieden. Der Uebergang der Chinasäure in Hippursäure setzt die vorherige Reduction derselben zu Benzoësäure voraus.

Durch Paarung der bei der Eiweissfäulniss im Darm ebenfalls entstehenden Phenylessigsäure, $C_6H_5 . CH_2 . COOH$ (welche im Organismus nicht zu Benzoësäure oxydirt wird) mit Glycocoll entsteht die der Hippursäure homologe Phenacetursäure, $C_{10}H_{11}NO_3$. Salkowski stellte dieselbe aus dem Pferdeharn dar, sie kommt aber wahrscheinlich auch im Menschenharn vor.

Versuche darüber, in welchen Organen und in welchen Geweben sich die Synthese der Hippursäure vollziehe, ergaben, dass beim Hunde dies in der Niere vor sich geht. Schmiedeberg und Bunge erhielten, indem sie durch die ausgeschnittene überlebende Niere mit benzoësaurem Natron und Glycocoll versetztes Blut durchleiteten, Hippursäure. Die Versuche von Kochs lehrten überdies, dass nur die lebenden Zellen der Nieren die Synthese bewirken und nicht ein chemischer Bestandtheil; doch auch die Zellen des sauerstoffhältigen Blutes wirken bei der Synthese mit.

Frösche bilden Hippursäure auch nach der Exstirpation der Niere (Schmiedeberg und Bunge), Salomon fand im Blute, in den Muskeln und in der Leber nephrotomirter Kaninchen nach Eingabe von Benzoësäure reichlich Hippursäure.

Die vom gesunden Menschen bei gemischter Kost ausgeschiedene Menge Hippursäure schwankt nach den verschiedenen Autoren ziemlich bedeutend. Ich fand bei einem 24jähr. jungen Manne an sechs aneinander folgenden Tagen bei gemischter Kost als Mittel 0·884 Grm. in 24 Stunden (1·15 Max., 0·435 Min.), Hallwachs in der 24stündigen Urinmenge verschiedener Personen nahezu 1 Grm. Hippursäure, Bence Jones im Mittel aus 7 an zwei Personen angestellten Bestimmungen nur 0·39 Grm. (0·49 Max., 0·26 Min.), Thudichum bei einem gesunden, kräftigen, von gemischter Kost lebenden Manne

die innerhalb 24 Stunden durch den Harn ausgeschiedene Hippursäure 0·169—1·0 Grm. Duchek beobachtete reichliche Hippursäureausscheidung nach Genuss von Prunus Claudia, Lücke nach Genuss von Preisselbeeren, Pettenkofer fand bei einem an Chorea leidenden Mädchen, welches fast nur von Aepfeln lebte, ebenfalls grosse Mengen von Hippursäure — Cuticularsubstanz in den Aepfelschalen.

Salkowski beobachtete nach Fütterung mit benzoësauerem Natron sowohl beim Menschen, als beim Hunde und Kaninchen eine reducirende Substanz im Harn, deren Lösungen sauer reagiren, welche 1·6% Chlor enthält, stickstoffhältig ist und die Nitrobenzolreaction gibt.

Ueber das Verhalten der Hippursäure bei Krankheiten liegen bis jetzt nur wenig Untersuchungen vor; auch hier muss die Nahrung der Individuen berücksichtigt werden. Lehmann fand die Hippursäure im saueren fieberhaften

Fig. 17.



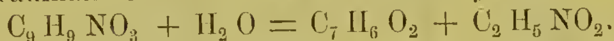
Harn, G. Bird bei Leberkrankheiten, Schultzen bei Icterus gesteigert. Auch bei Diabetes soll sie in grösserer Menge im Harn vorkommen.

Anknüpfend an die Angaben von Schmiedeberg und Bunge über die Niere als Ort der Hippursäurebildung, prüften Jaarsfeld und Stokvis, in welchem Grade der menschliche Organismus bei bestimmten Erkrankungen der Niere das Vermögen einbüsst, die eingeführte Benzoësäure als Hippursäure durch den Harn auszuscheiden. In einem Falle von Stauungsharn und in drei Fällen von Nierenschrumpfung verhielt sich die Ausscheidung der Hippursäure nach Genuss von Benzoësäure ganz gleich den normalen Fällen; in zwei Fällen von Amyloidniere waren an einem Tage die Verhältnisse ganz normale, hingegen wurde am anderen Tage der grössere Theil der genossenen Benzoësäure unverändert mit dem Harne wieder ausgeschieden. In vier Fällen von parenchymatöser Nephritis wurde die genossene Benzoësäure entweder vollständig oder zum grössten Theile unverändert im Harn wieder aufgefunden. Im weiteren Verlaufe der Untersuchungen ergab sich überdies, dass im Körper zwar an mehreren Orten Hippursäure gebildet wird, dass diese aber zum Theil bald darauf wieder zu Benzoësäure zurückverwandelt wird. Bei zwei Patienten mit chroni-

schem Nierenleiden, bei denen die eingeführte Benzoësäure nur in sehr beschränkter Weise als Hippursäure ausgeschieden wurde, konnte eine bedeutende Zerlegung der Hippursäure constatirt werden, so dass an einzelnen Tagen nur 20% der eingenommenen Säure unzersetzt den Körper verliessen (Archiv für experim. Pathol. X, pag. 268).

Chemisches Verhalten. 1. Die Hippursäure ist eine einbasische Säure, sie bildet meist leicht krystallisirbare Salze, von denen besonders die der Alkalien und alkalischen Erden leicht löslich in Wasser und auch löslich in Alkohol sind. Das hippursaure Silberoxyd ist in heissem Wasser löslich und scheidet sich beim Erkalten in weissen, seideglänzenden Nadeln ab. Vollkommen unlöslich in Alkohol ist nach meiner Erfahrung das hippursaure Kobaltoxyd. Die freie Säure krystallisirt in farblosen, halb durchsichtigen, vierseitigen Prismen und Säulen des rhombischen Systems, deren Enden in ein, zwei oder vier Flächen auslaufen (s. Fig. 17). Sie ist in 600 Theilen kaltem Wasser löslich, leicht löslich im heissem Wasser, löslich in Alkohol — durch letztere Eigenschaft trennt man sie von der Harnsäure — weniger löslich in Aether, sehr leicht löslich in Essigäther.

2. Beim Erhitzen mit concentrirten Mineralsäuren zerfällt sie unter Wasseraufnahme in Benzoësäure und Glycocoll:



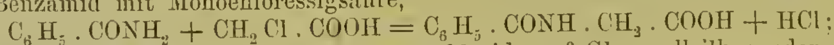
$$C_9H_9NO_3 + H_2O = C_7H_6O_2 + C_2H_5NO_2.$$

Auch mit heissen Alkalien behandelt, gibt sie Salze der Benzoësäure und Glycocoll, in derselben Weise zerfällt sie bei der Berührung mit gährenden und faulenden Stoffen, nach J. Munk auch nach 4stündigem Erhitzen einer 4procentigen wässerigen Lösung auf 170—180°.

3. Gelinde erwärmt, schmilzt die Hippursäure; bei stärkerem Erhitzen in der Eprouvette zersetzt sie sich, es sublimirt Benzoësäure; erhitzt man bis zum Glühen, so entwickelt sich Blausäure und eine poröse Kohle bleibt zurück.

4. Um ganz kleine Mengen von Hippursäure als solche zu erkennen, wendet man vortheilhaft Lücke's Probe an. Man dampft die Probe mit starker Salpetersäure ab und erhitzt den Rückstand in einem Glasröhrchen. Bei Gegenwart von Hippursäure — auch von Benzoësäure — entwickelt sich ein intensiver Geruch nach Bittermandelöl, von Nitrobenzol herrührend.

Die Synthese der Hippursäure wurde ausgeführt: 1. durch Erhitzen von Benzamid mit Monochloressigsäure,



$$C_6H_5 . CONH_2 + CH_2Cl . COOH = C_6H_5 . CONH . CH_2 . COOH + HCl;$$

2. durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Glycocollsilber oder Glycocollzinkoxyd,



$$C_6H_5 . COCl + CH_2 . NHAg . COOH = C_6H_5 . CONH . CH_2 . COOH + AgCl.$$

Zur Darstellung grösserer Mengen von Hippursäure wird zweckmässig Pferde- oder Rinderharn benützt. Man bringt den frischen Harn (weil die Hippursäure im alkalischen Harn oft schon nach 24 Stunden in ihre Componenten zerlegt wird) zum Kochen, verdunstet zum Syrup und extrahirt diesen mit Alkohol. Vom abfiltrirten Extracte wird der Alkohol abdestillirt, der erkaltete Rückstand mit Salzsäure versetzt, so lange noch krystallinische Ausscheidung erfolgt, abfiltrirt und ausgepresst. Man löst dann die Hippursäure in kochendem

Wasser, trägt zur Entfärbung Thierkohle ein, filtrirt heiss, dampft auf ein kleines Volumen ein und lässt langsam erkalten. Die Hippursäure scheidet sich dann in langen, nadelförmigen Prismen ab, welche immer noch gelblich gefärbt sind. Um sie völlig zu reinigen, kann man sie in sehr verdünnter Natronlauge lösen, zum Kochen erhitzen und übermangansaures Kali so lange hinzufügen, bis eine Probe abfiltrirt, durch Salzsäure, völlig weiss gefällt wird. Dann filtrirt man das Ganze, versetzt noch heiss mit einem geringen Ueberschuss von Salzsäure und lässt krystallisiren.

Für den Nachweis und die Bestimmung der Hippursäure im Harn kann eines der folgenden Verfahren in Anwendung kommen:

1. Methode von Bunge und Schmiedeberg. Man nimmt zweckmässig 800—1000 Ccm. Harn, macht, im Falle dieser sauer reagirt, mit Natriumcarbonat schwach alkalisch, dampft bis fast zur Trockne ein, extrahirt hierauf mit absolutem Alkohol so lange, bis eine Probe verdampft keinen Rückstand lässt, filtrirt nach der letzten Extraction. Von den vereinigten alkoholischen Auszügen wird der grösste Theil des Alkohols abdestillirt, der Rückstand auf dem Wasserbade eingeengt, wobei man mit kleinen Mengen Wasser versetzt, bis der Alkohol vollkommen entwichen ist. Die erkaltete concentrirte wässerige Lösung wird stark mit Salzsäure angesäuert und mit Essigäther wiederholt ausgeschüttelt. Der abgegossene Essigäther lässt beim Verdunsten die Hippursäure, eventuell mit Benzoësäure gemengt, zurück. Durch Behandeln mit Petroleumäther wird die Benzoësäure (auch Fett) entfernt. Hierauf wird der etwas gefärbte Rückstand mit Thierkohle aufgekocht, heiss filtrirt, das Filtrat in einer gewogenen Glasschale bei höchstens 50—60° eingeengt, bis die Hippursäure auszukrystallisiren beginnt, dann über Schwefelsäure getrocknet und gewogen.

2. Die Methode von Cazeneuve, sie hat den Vorzug rascher Ausführbarkeit. Es werden 250 Ccm. frischen Harnes im Wasserbade auf 25 Ccm. eingeengt, dann 50 Grm. Gyps und 5 Ccm. Salzsäure hinzugefügt, hierauf bringt man die Masse zur Trockne. Der Rückstand wird gepulvert und in einem Extractor mit wasser- und alkoholfreiem Aether erschöpft; der nach dem Abdestilliren des Aethers verbleibende Rückstand wird mit kochendem Wasser aufgenommen, heiss filtrirt, und die bei niederer Temperatur auskrystallisirende Hippursäure auf tarirtem Filter gesammelt. Im diabetischen Harne muss früher die Dextrose durch Zusatz von Bierhefe zerstört werden, da dieselbe das Auslaugen der Gypsmischung durch Aether verhindert.

Bei Bestimmung der Hippursäure nach diesem Verfahren in sogenannten hochgestellten Harnen erhält man jedoch die Hippursäure stark mit färbenden Substanzen verunreinigt, welche das Resultat der Wägung nicht unerheblich beeinflussen.

Loebisch hat daher die Methode von Cazeneuve in der Weise modificirt, dass er den Verdampfungsrückstand des nativen

Harnes vor dem Zusatze des Gypspulvers nicht mit Salzsäure, sondern mit Essigsäure ansäuert. Die färbenden Substanzen, welche mit der Hippursäure in Lösung gehen, sind meistens Spaltungsproducte der im Harn vorkommenden aromatischen ätherschwefelsauren Salze, welche beim Siedepunkte des Aethyläthers in der essigsauren Lösung nicht zerlegt werden, hingegen wohl in salzsaurer Lösung. Auch wird vermieden, den Verdampfungsrückstand des Harnes weiter mit dem Gypspulver auf dem Wasserbade einzutrocknen, sondern es wird demselben so viel Gypspulver zugesetzt. bis die ganze Masse zu einer feinpulverigen geworden ist. Man erhält bei diesem Verfahren selbst aus dunkelfärbigen Fieberharnen nur ein schwachgefärbtes Aetherextract.

Von der etwa mitextrahirten Benzoësäure wird die Hippursäure durch Behandlung mit Petroleumäther gereinigt, welcher diese leicht löst. Wäre das Harngypspulver nicht genügend trocken in Arbeit genommen worden, so findet man neben der Hippursäure beim Einengen auch Harnstoffkrystalle. In einem solchen Falle behandelt man den Rückstand mit wasserfreiem Aether, wobei der Harnstoff ungelöst zurückbleibt.

§. 22. Benzoësäure, $C_7H_6O_2$, $C_6H_5.COOH$.

Die Benzoësäure kommt im unzersetzten Harn der Herbivoren neben der Hippursäure nach angestrengter Arbeit oder nach schlechter Fütterung vor; im menschlichen Harn wurde aber bisnun die Benzoësäure nur als ein durch Fäulniss des Harnes bedingtes Zersetzungsproduct der Hippursäure betrachtet. Nachdem aber Jaarsveld und Stokvis gefunden haben, dass unter gewissen Umständen beim Menschen nicht nur die eingeführte Benzoësäure nicht als Hippursäure ausgeschieden wird, sondern dass der menschliche Organismus in besonderen Fällen sogar die eingeführte Hippursäure in Benzoësäure zu zerlegen fähig ist, so gewinnt der Nachweis der Benzoësäure im frischen Harn ein erhöhtes Interesse. Auch ist die Benzoësäure ein nie fehlender Bestandtheil des bei der Abscheidung der flüchtigen Fettsäuren aus dem Harn (s. pag. 130) sich ergebenden Destillates.

Chemisches Verhalten: 1. Die Benzoësäure schmilzt bei 121° C., siedet bei 249° C. und sublimirt unzersetzt in glänzenden Krystallen; in offenen Gefässen erhitzt verflüchtigt sie sich schon mit den Wasserdämpfen. Die Dämpfe kratzen im Schlunde und reizen zum Husten. Sie löst sich in 200 Th. kalten Wassers und in 12 Th. kochenden Wassers, sehr leicht in Alkohol und Aether. Eine gesättigte, alkoholische Lösung der Benzoësäure wird durch Wasser milchig getrübt.

2. Die Salze der Benzoësäure sind meist in Wasser und Alkohol löslich. Neutrale Eisenchloridlösung bringt in benzoësauren Salzlösungen einen fleischfarbenen Niederschlag von benzoësaurem Eisenoxyd hervor, welcher in Wasser und auch in Essigsäure unlöslich ist; durch Salzsäure wird das benzoësaure Eisenoxyd gelöst und die Benzoësäure in Form glänzender, weisser Schuppen ausgeschieden.

3. Verdampft man Benzoësäure mit etwas Salpetersäure in einem kleinen Porzellantiegel, so entwickelt sich, wenn man den Rückstand stärker erhitzt, der Geruch nach Bittermandelöl, von Nitrobenzol $C_6H_5NO_2$ herrührend.

Nachweis. Man findet die Benzoësäure im alkoholischen Auszug des zum Syrup eingedampften Harns neben der Hippursäure. Um Verluste von Benzoësäure beim Verdampfen zu vermeiden, wird der sauere Harn vor dem Eindampfen neutralisirt. Säuert man den Rückstand des Alkoholextractes mit Salzsäure an und extrahirt nach Schmiedeberg und Bunge (s. pag. 95) mit Essigäther, so bleibt beim Verdampfen der ätherischen Lösung neben der Hippursäure auch die Benzoësäure zurück, welch letztere durch ihre leichte Löslichkeit in Petroleumäther von jener getrennt wird. Nach dem Verdunsten der Petroleumätherlösung löst man die Benzoësäure in wenig warmem Wasser und filtrirt, beim Erkalten des Filtrates scheidet sie sich krystallinisch ab.

Unter dem Mikroskope erscheint die sublimirte Benzoësäure in farblosen, glänzenden, feinen Nadeln und Blättchen, dagegen die auf nassem Wege dargestellte in Schuppen, schmalen Säulen oder sechsseitigen Nadeln, deren Grundform ein gerades rhombisches Prisma ist. Beim Erkalten wässeriger Lösungen erscheinen die Krystalle unter dem Mikroskope immer als aneinander gereihte, auch wohl übereinander liegende Tafeln von genau 90°; in seltenen Fällen findet sich ein Winkel abgestumpft, dann aber gerade so, dass beide Winkel 135° sind.

§. 23. Kohlenhydrate.

Mittelst sehr empfindlicher Reactionen auf Kohlenhydrate im Allgemeinen wurde das Vorkommen solcher in jedem normalen Menschenharn (Landwehr, v. Udranszky, Wedenski), auch im Harn von Thieren (E. Roos) nachgewiesen. Beim Menschen beträgt der Gehalt des normalen Harnes an Kohlenhydraten 0·075—0·35%. Die Kohlenhydrate selbst bestehen aus einen gährungsfähigen Theil (im Mittel 0·094%), der als Traubenzucker anzusehen ist, und aus einem nicht gährungsfähigen Rest im Mittel 0·136%, welcher das thierische Gummi Landwehr's enthält.

Man erhält das thierische Gummi, $C_6H_{10}O_5 + H_2O$, nach Landwehr aus dem Harn, wenn man diesen mit Kupfervitriol und Natronlauge versetzt, worauf sie die Kupferverbindung des Kohlenhydrates, wenn genügend Kupfersulfat vorhanden ist, in Flocken abscheidet, die Verbindung ist daran erkennbar, dass sie sich beim Kochen nicht wie das Kupferoxydhydrat schwärzt. Durch Lösen der gewaschenen und getrockneten Kupferverbindung in wenig Salzsäure und Fällen der Lösung mit dem dreifachen Volum absoluten Alkohols erhält man das Kohlenhydrat, welches durch Lösen in Wasser und Fällen mit Alkohol gereinigt und im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet wird. Wegen der Löslichkeit des Gummis in saurem Alkohol ist die Reindarstellung desselben mit grossen Verlusten verbunden.

Beim Trocknen auf 120° gibt das thierische Gummi 1 Molekül Wasser ab. wonach es die Zusammensetzung $C_6H_{10}O_5$ zeigt, dabei verliert es seine Löslichkeit in Wasser, indem es darin nur mehr aufquillt. Das vacuumtrockene Gummi löst sich in Wasser zu einer gelblichen syrupösen, stark schäumenden colloiden Flüssigkeit. Aus wässeriger Lösung wird es durch 3—4faches Volumen Alkohol gefällt, doch scheidet es sich erst beim Erwarmen auf ungefähr 60° C. in Flocken ab. Die Lösung ist schwach rechtsdrehend. Das thierische Gummi wird durch Jod nicht gefärbt, mit den Alkalien und alkalischen Erden geht es Verbindungen ein, die in Alkohol unlöslich sind. Eine mit Eisenchlorid versetzte Lösung des thierischen Gummi scheidet bei Zusatz von Ammoniak, sowie beim Schütteln mit kohlensaurem Kalk eine Verbindung des Gummis mit Eisenoxyd aus. Durch Kochen mit verdünnten Säuren wird das thierische Gummi nur sehr langsam in

eine zuckerartige Substanz umgewandelt, welche alkalische Kupferlösung reducirt, die jedoch mit Hefe nicht gährt. Diastase, Pankreas und Leberferment verändern das Gummi nicht; auch wird es durch Hefe nicht in Gährung versetzt.

Die Aehnlichkeit des thierischen Gummi mit dem von Landwehr und von Locbisch aus verschiedenen Mucinen und von Malfatti aus dem Mucin des Harnes abgespaltenen Kohlenhydrate macht es wahrscheinlich, dass das nur in einigen Harnen reichlich vorkommende thierische Gummi als ein Zersetzungsproduct des leicht veränderlichen Harnmucins zu betrachten ist.

Die Ausscheidung der Kohlenhydrate zeigt durch die Mahlzeiten hervorgerufene Schwankungen, auch wird sie durch Genuss von viel Obst und Amylaceen bis auf 0·45% der Harnmenge gesteigert; sie ist im jugendlichen Alter geringer als bei älteren Personen (Luther), s. auch alimentäre Glycosurie.

Es sind namentlich 2 Reactionen, welche es ermöglichen, das Vorkommen von Kohlenhydraten im Allgemeinen selbst in sehr kleinen Mengen mit Sicherheit nachzuweisen: 1. die mit Benzoylchlorid und Natronlauge, 2. die Furfurolreaction.

1. Schüttelt man normalen Harn mit Benzoylchlorid und einer zur Zersetzung dieses hinreichenden Menge von Natronlauge, so erhält man einen Niederschlag von Benzoylverbindungen verschiedener Substanzen, aus denen sich die Benzoylverbindungen des thierischen Gummis (Landwehr) und der Benzoylester der Dextrose abscheiden lassen. Es geht nämlich beim Erhitzen des schwach gelblichen, undeutlich krystallinischen Niederschlages — welcher bei 40° erweicht und bei 60° schmilzt — mit Natronlauge das thierische Gummi in Lösung, während der Benzoylester der Dextrose der Verseifung widersteht (Wedenski). Dieser ist in Alkohol löslich und zerfällt beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure in Benzoësäure und in eine lösliche Substanz, die sich in ihren Reactionen wie Traubenzucker verhält.

2. Die Furfurolreaction beruht auf der Eigenschaft des Zuckers und der Kohlenhydrate (aber auch der Eiweissstoffe) überhaupt, bei der Zersetzung mittelst Schwefelsäure Furfurol ($C_5H_4O_2$, Brenzschleimsäurealdehyd) zu liefern; sie ermöglicht es, aus dem Nachweis des Furfurols unter bestimmten Cautelen auf das Vorhandensein von Kohlenhydraten zu schliessen. Als sehr empfindliches Reagens auf Furfurol, beziehungsweise Kohlenhydrate wird nach Molisch alkoholische Lösung von Thymol oder von α-Naphthol benützt. Namentlich haben v. Udránszky und Luther die Reaction mit α-Naphthol und Schwefelsäure sorgfältig bearbeitet und deren Empfindlichkeitsgrenze festgestellt, so dass sie im Harn nicht nur zum Nachweis der nie fehlenden sehr geringen Mengen von Kohlenhydraten, sondern auch zur approximativen Bestimmung grösserer Zuckermengen, wie sie beim Diabetes mellitus darin vorkommen, benützt werden kann. Es wird daher, um Wiederholungen zu vermeiden, diese Reaction bei Harnzucker (pag. 222) ausführlich geschildert.

§. 24. Huminsubstanzen.

Kocht man normalen eiweissfreien Harn längere Zeit mit 10 Vol.-Procent Salzsäure, so erhält man nach v. Udranszky einen dunkelfärbigen, feinpulverigen Niederschlag, löslich in Alkalien, aus der Lösung durch Schwefelsäure fällbar. Die durch wiederholtes Lösen und Fällen gereinigte Substanz ist in kaltem Wasser, verdünntem Alkohol, Aether, Chloroform, sowie in verdünnten Säuren kaum, in heissem Wasser, absolutem Alkohol, concentrirten Säuren sehr schwer löslich, in Amylalkohol, Alkalilaugen leicht löslich. Da diese Substanzen ebenso wie die eigentlichen Huminsubstanzen beim Schmelzen mit Aetzkali, neben flüchtigen Fettsäuren Protocatechusäure und eine stickstofffreie, nicht flüchtige Säure liefern, so nennt sie v. Udranszky Huminsubstanzen des Harnes. Als Quelle derselben ist er geneigt, die im normalen Harn vorkommenden Kohlenhydrate, thierisches Gummi, Spuren von Traubenzucker, auch die Glycuronsäure anzunehmen. Er überzeugte sich nämlich, dass die reducirende Wirkung des normalen Harnes nach dem Kochen mit Salzsäure verschwindet, auch stehe die Ausbeute an Huminsubstanzen zu dem Reductionsvermögen des Harnes in einem bestimmten Verhältnisse. Allerdings ergaben die Huminsubstanzen des Harnes bei der Analyse einen Stickstoffgehalt, doch zeigt v. Udranszky, dass, wenn man Traubenzuckerlösung bei Gegenwart von Harnstoff mit Salzsäure kocht, die nun entstehenden Huminsubstanzen 13% N und darüber enthalten. Aus dem Pferdeharn gelang es ihm, Huminsubstanzen direct auszufällen, demgemäss müssen auch im Organismus Huminsubstanzen gebildet werden. v. Udranszky bringt die Huminsubstanzen auch mit der normalen Färbung des Harnes in Beziehung; ein Theil der normalen Färbung des menschlichen Harnes soll von Huminsubstanzen herrühren, indem „die Umwandlung der Kohlenhydrate in Huminsubstanzen bereits im Körper beginnt und somit zur gelben Färbung des frisch gelassenen Harnes beiträgt“.

§. 25. Glykuronsäure, $C_6H_{10}O_7$.

Die Glykuronsäure[1], nach ihrer chemischen Constitution $CHO \cdot (CH \cdot OH)_4 \cdot COOH$, ist ein Oxydationsproduct der Glycose, welches möglicherweise einen Bestandtheil des Blutserums bildet, der leicht der Oxydation zu Kohlensäureanhydrid und Wasser anheimfällt; im normalen Harn kommt sie in sehr geringer Menge in Form einer mit Hydroxylderivaten der aromatischen Reihe — Phenol, Indoxyl, Skatoxyl — gepaarten Verbindung vor[2], indem sie als solche der Oxydation innerhalb des Kreislaufes entgeht. Auch das leicht oxydirbare Glycocoll finden wir niemals im Blute und erst daraus,

[1]) Schmiedeberg und Hans Meyer, Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. III, pag. 422.

[2]) E. Nebelthau, Zur Kenntniss der Glykuronsäurebildung während der Carenz. Zeitschr. für Biologie. 1891, pag. 130.

dass wir es als Componente der Hippursäure im Harn auffinden, schliessen wir, dass es im Blutserum vorkommt. In grösserer Menge erhält man die Glykuronsäure aus der die Namen Purée, Jaune indienne, Indischgelb führenden Malerfarbe, welche wahrscheinlich aus Elefantenharn gewonnen wird und das Magnesiumsalz der Euxanthinsäure enthält. Die Euxanthinsäure, $C_{19}H_{18}O_{11}$, spaltet sich beim Erhitzen mit Wasser auf 120—125° C. in Euxanthon, $C_{13}H_8O_4$, und Glykuronsäure, $C_6H_{10}O_7$. Nach dem Genuss von Euxanthon findet sich Euxanthinsäure im Harn.

Von Bedeutung für die Harnanalyse ist die Glykuronsäure nicht blos wegen der sehr geringen Mengen der oben erwähnten gepaarten Verbindungen, in denen sie im normalen Harn vorkommt, sondern wegen ihrer Fähigkeit, auch noch mit vielen anderen Substanzen der Fettsäurereihe und der aromatischen Reihe, wenn diese in den Thierkörper eingeführt werden, gepaarte Verbindungen zu bilden. Diese werden im Harn ausgeschieden und können hier, wegen ihrer physikalischen und chemischen Eigenschaften, bei der Prüfung des Harnes auf Zucker zu Verwechslungen Veranlassung geben.

Ausser der Phenol-, Indoxyl- und Skatoxyl-Glykuronsäure, welche im normalen Harn vorkommen können, ist noch eine grosse Anzahl gepaarter Glykuronsäuren bekannt, von denen die wichtigsten hier aufgezählt werden mögen:

1. Chloralhydrat und Butylchloralhydrat von Menschen und Hunden eingenommen, werden als Urochloral-, beziehungsweise Urobutylchloralsäure ausgeschieden (Musculus und v. Mering). Beide Säuren werden durch Hydrolyse in Glykuronsäure und Trichloräthylalkohol, beziehungsweise Trichlorbutylalkohol zerlegt. Demnach wurden die chlorirten Aldehyde des Aethyl-, beziehungsweise Butylalkohols zuerst zu den betreffenden Alkoholen reducirt, bevor sie sich mit der Glykuronsäure zu einer ätherartigen Verbindung vereinigten.

2. Campher, $C_{10}H_{16}O$, einem Hunde zugeführt, wird zunächst im Blute hydroxylirt, es entsteht Campherol, $C_{10}H_{15}(OH)O$, welches sich mit Glykuronsäure unter Wasseraustritt zu zwei isomeren (α und β) Camphoglykuronsäuren vereinigt (Schmiedeberg und Hans Meyer).

3. Orthonitrotoluol wird im Organismus zu Orthonitrobenzylalkohol oxydirt und dann als Glykuronsäureverbindung, die den Namen Uronitrotoluolsäure führt, ausgeschieden (Jaffé).

Nach Zufuhr von α- und β-Naphthol erscheinen im Harn entsprechende α- und β-Naphtholglykuronsäuren.

In ähnlicher Weise verhält sich das Terpentinöl bei seiner Verwandlung in die Terpenglykuronsäure (Schmiedeberg, E. Külz). Ferner entstehen gepaarte Glykuronsäuren nach Einnehmen von Acetanilid, Kairin, Morphin, Benzaldehyd. Die meisten derselben wurden aus dem Harn isolirt, das Vorhandensein einiger wird vermuthet, weil der Harn nach Zufuhr derselben links dreht und erfahrungsgemäss ein Harn, welcher Glykuronsäure-

verbindungen enthält, linksdrehend ist. Der Harn wird rechtsdrehend und reducirt Fehling'sche Lösung, wenn man die Glykuronsäureverbindungen durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure spaltet, wobei die Glykuronsäure frei wird.

Ausser stickstofffreien gepaarten Glykuronsäuren findet man im Harn manchmal auch eine stickstoffhaltige Uramido-Glykuronsäure, welche beim Erhitzen mit Barythydrat neben Ammoniak und kohlensaurem Baryt noch die stickstofffreie gepaarte Glykuronsäure liefert.

1. Chemisches Verhalten. Die Glykuronsäure bildet einen in Wasser und Alkohol löslichen Syrup, sie geht beim Kochen ihrer Lösungen zu einem Theil in ein krystallinisches lactonartiges Anhydrid-Glykuron, $C_6H_8O_6$, über, welches sich in Wasser sehr leicht, in Alkohol gar nicht löst. Die Glykuronsäure dreht die Ebene des polarisirten Lichtes nach rechts.

2. Die Glykuronsäure ist einbasisch, ihre neutralen Salze sind in Wasser löslich. Das Kalium- und Natriumsalz sind krystallinisch. Das neutrale Bleisalz ist in Wasser löslich, das basische dagegen unlöslich. Sowohl Säure als Anhydrid halten Kupferoxyd in alkalischer Flüssigkeit in Lösung, beim Kochen reduciren sie in alkalischer Lösung Kupfer- und Wismuthoxyd, ferner ammoniakalische Silberlösung und alkalische Indigolösung.

3. Glykuronsäure bildet mit Phenylhydrazin eine in gelben Nadeln krystallisirende Verbindung (Thierfelder). Aus alkoholischer Lösung scheidet sich diese amorph aus, Schmelzpunkt 114—115° C.

4. Schüttelt man eine Lösung von 1 Molekül Glykuronsäure mit 9 Molekül Benzoylchlorid und 12 Molekül Natronhydrat (in 10% Lösung), so erhält man einen zähen, in Wasser unlöslichen, in warmen Alkohol leicht löslichen Niederschlag von Dibenzoylglykuronsäure, $(C_6H_5 . CO)_2 C_6H_8O_7$, welche für sich bei 107°, unter Wasser aber schon bei gelinder Wärme schmilzt.

5. Die gepaarten Glykuronsäuren haben alle die Eigenschaft, die Ebene des polarisirten Lichtes nach links zu drehen. Sie werden sämmtlich entweder durch gelindes Erwärmen oder durch Ueberhitzen mit Wasser, auch durch Kochen mit verdünnten Säuren in ihre Componenten zerlegt.

Nach der zuerst von Haas gemachten und von zahlreichen Forschern bestätigten Beobachtung dreht fast jeder normale Harn die Ebene des polarisirten Lichtes nach links; diese Drehung beträgt nach Haas nur —0·05—0·17°. Nach Külz dreht der normale Harn der herbi- und omnivoren Hausthiere, auch der des hungernden Hundes stärker links als der des Menschen. Man ist geneigt, diese Eigenschaft des normalen Harnes auf das Vorkommen von gepaarten Glykuronsäure darin zu beziehen.

Nachweis und Darstellung. Die Linksdrehung und die Reductionsfähigkeit des Harnes allein bilden noch keinen sicheren Beweis für die Gegenwart gepaarter Glykuronsäuren; sehr wahrscheinlich wird diese, wenn in einem solchen Harn, neben viel Phenol und phenolartigen Substanzen wenig Aetherschwefelsäuren nachgewiesen werden. Einen sicheren Nachweis der gepaarten Glykuronsäuren erhält man nur durch Isolirung derselben nach den von Schmiedeberg (Zeitschr. für physiolog. Chemie, III. Bd., 422), von E. Külz (Pflüger's Archiv, XXXIII. Bd., 221) u. A. angegebenen Methoden und durch die darauf folgende Zerlegung derselben in ihre Componenten.

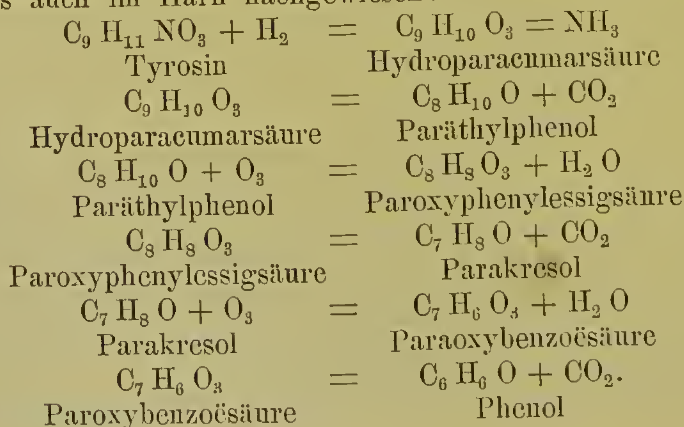
Zur Darstellung der Glykuronsäure benützt man vortheilhaft die Euxanthinsäure. Man erhitzt diese mit Wasser in Papin's Digestor bei 120

bis 125° C. während einer Stunde und verdunstet die wässerige Lösung bei 40° C. Das nach und nach auskrystallisirende Anhydrid trennt man ab, verdünnt die Mutterlauge mit Wasser, kocht einige Zeit, um eine neue Portion der Säure in das Anhydrid zu überführen und verdunstet bei etwa 40° C. In dieser Weise verfährt man, bis fast alle Säure in das Anhydrid überführt wurde. Durch Erwärmen bei Wasserbadtemperatur geht das Anhydrid wieder in die syrupöse Glykuronsäure über, desgleichen beim Behandeln mit Alkali oder Erdalkalihydraten und -Carbonaten.

§. 26. Aromatische Aetherschwefelsäuren.

Schon frühere Forscher — Städeler, Buliginsky — fanden, dass sich aus normalen Menschen- und Thierharnen Phenol und mit diesem verwandte Stoffe gewinnen lassen. E. Baumann zeigte nun, dass Phenol und andere Hydroxylderivate von Körpern der aromatischen Reihe in Form von Kaliumsalzen aromatischer Aetherschwefelsäuren im Säugethierharn als normale Bestandtheile desselben enthalten sind. Diese Aetherschwefelsäuren liefern bei ihrer Zerlegung einerseits Phenol, Kresol, Brenzkatechin, Indoxyl und Skatoxyl, andererseits Schwefelsäure als Componenten. Während als Quelle der im Organismus vorkommenden Schwefelsäure die mit der Nahrung eingeführten Sulfate, ferner die aus dem Schwefel des Eiweissmoleküls durch Oxydation entstehende Schwefelsäure längst bekannt waren, musste die Frage nach dem Ursprung der oben erwähnten aromatischen Componenten der gepaarten Schwefelsäuren erst beantwortet werden. E. Baumann und seine Schüler zeigten nun, dass als Muttersubstanz der im Harn vorkommenden Phenolverbindungen das bei der Eiweissfäulniss im Darme auftretende Tyrosin zu betrachten ist, welches im weiteren Verlauf der Darmfäulniss durch successive Reduction, Spaltung und Oxydation in mehrere Spaltungsproducte zerfällt, deren letztes das Phenol ist. Ueberdies kann das Phenol auch als directes Stoffwechselproduct von Mikroorganismen, als Ptomain im Organismus, vielleicht auch als Zerfallsproduct in den Geweben selbst entstehen.

Die meisten Glieder der folgenden von E. Baumann aufgestellten Spaltungsreihe des Tyrosins wurden sowohl bei der Eiweissfäulniss als auch im Harn nachgewiesen:



$C_9 H_{11} NO_3 + H_2 = C_9 H_{10} O_3 = NH_3$
Tyrosin — Hydroparacumarsäure

$C_9 H_{10} O_3 = C_8 H_{10} O + CO_2$
Hydroparacumarsäure — Paräthylphenol

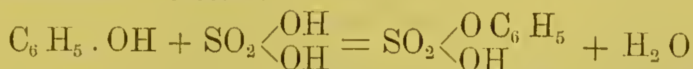
$C_8 H_{10} O + O_3 = C_8 H_8 O_3 + H_2 O$
Paräthylphenol — Paroxyphenylessigsäure

$C_8 H_8 O_3 = C_7 H_8 O + CO_2$
Paroxyphenylessigsäure — Parakresol

$C_7 H_8 O + O_3 = C_7 H_6 O_3 + H_2 O$
Parakresol — Paraoxybenzoësäure

$C_7 H_6 O_3 = C_6 H_6 O + CO_2.$
Paroxybenzoësäure — Phenol

Das so gebildete Phenol wird aus dem Darm resorbirt und vereinigt sich mit der zweibasischen Schwefelsäure unter Wasseraustritt zur Phenylschwefelsäure, welche nunmehr eine einbasische Säure darstellt



$$C_6H_5 . OH + SO_2\langle{}^{OH}_{OH} = SO_2\langle{}^{O\,C_6H_5}_{OH} + H_2O$$

Phenylalkohol Schwefel-säure Phenylschwefel-säure Wasser

und als neutrales phenylschwefelsaures Kali im Harne ausgeschieden wird.

In gleicher Weise wie das Phenol, stammen auch die übrigen aromatischen Componenten der im normalen Harn vorkommenden gepaarten Schwefelsäuren, wie Parakresol, Indoxyl u. s. w., von den Producten der Eiweisszersetzung im Darme durch Fäulnissfermente her. Demgemäss erscheinen die gepaarten Schwefelsäuren im Harn in allen jenen Fällen, in welchen die Fäulnissvorgänge im Darm abnorm gesteigert sind, in entsprechend vermehrter Menge.

Sämmtliche Aetherschwefelsäuren sind stärkere Säuren als die Essigsäure und werden durch letztere aus ihren Salzen nicht abgeschieden; hingegen zerlegt concentrirte Salzsäure sowohl die Salze der gepaarten Schwefelsäuren als die Säuren selbst in Schwefelsäure und in Phenole und verwandte Körper.

Beim Gesunden ist die Menge der gepaarten Schwefelsäuren im Harn eine sehr geringe, sie beträgt im 24stündigen Harn im Mittel 0·25 Grm. (0·620 Grm. Max., 0·094 Grm. Min.). Das Mengenverhältniss der als Alkalisulfat im Harn enthaltenen Schwefelsäure A zu der in Form der gepaarten Schwefelsäuren vorkommenden B ist bei Gesunden durchschnittlich wie 10 : 1, bei Schwankungen von 6 : 1 und 15 : 1.

Ueber das quantitative Verhalten der Sulfatschwefelsäure und der Aetherschwefelsäuren im Harn unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen s. pag. 154 u. f.

Es sind von E. Baumann im normalen Harn die folgenden gepaarten Schwefelsäuren nachgewiesen worden.

A. Phenylschwefelsäure, $C_6H_5 . O . SO_2 . OH$ und p-Kresylschwefelsäure, $C_7H_7 . O . SO_2 . OH$.

Die Kaliumsalze dieser beiden gepaarten Schwefelsäuren wurden von E. Baumann aus grossen Mengen Menschenharn dargestellt, und zwar ist darin die Kresylschwefelsäure in bedeutend grösserer Menge als die Phenylschwefelsäure enthalten. Bei der Zersetzung dieser Säuren durch concentrirte Salzsäure erhält man Phenol, $C_6H_5 . OH$, beziehungsweise Kresol (Methylphenol), $C_6H_4 . CH_3 . OH$. E. Baumann gelang, durch mehrstündiges Erwärmen von Phenolkalium, beziehungsweise

p-Kresolkalium mit Kaliumpyrosulfat, auch die Synthese des phenylschwefelsauren und p-kresylschwefelsauren Kaliums und damit auch der Nachweis der Identität der künstlich dargestellten mit der aus dem Harn isolirten Verbindungen.

Die Menge von Phenol und p-Kresol, welche aus dem normalen 24stündigen Harn durch Zerlegung der bezüglichen gepaarten Schwefelsäuren erhalten wird, beträgt für beide 17—51 Mgrm.

Man bezeichnet das Gemenge der beiden aromatischen Paarlinge der Kürze halber nur als Phenol, sie werden, wie später gezeigt wird, als Tribromphenol nachgewiesen und bestimmt.

Das Verhalten der Phenolausscheidung bei Krankheiten ergibt, dass in allen Fällen, in denen durch gehinderte Fortbewegung des Darminhaltes die Darmfäulniss oder die Resorption der Fäulnissproducte aus dem Darm eine intensivere geworden ist, die Phenolausscheidung im Harne eine Steigerung erfährt, desgleichen, wenn und wo immer durch im Körper vorhandene eiterige Geschwüre oder Abscesse die Fäulnissproducte des Eiweisses in den Blutstrom gelangen. So wurden in einem Falle von Ileus 0·315 Grm., in einem Falle von jauchiger Peritonitis sogar 0·63 Grm. Phenol in der 24stündigen Harnmenge gefunden.

Aus den zahlreichen von Brieger ausgeführten Bestimmungen des Phenols bei verschiedenen Krankheiten mögen die folgenden Resultate hier angeführt werden:

Bei Anämien und Kachexien ist die Phenolausscheidung über die Norm vermindert, während die Indicanausscheidung (s. d.) vermehrt ist. — Aehnlich verhält sich die Ausscheidung bei Chlorose, Scorbut und Scrophulose, auch bei Magencatarrhen und Geschwüren, während bei Magencarcinomen sich eine Zunahme des Phenols constatiren liess, und zwar fand Brieger von zwei Fällen von Magencarcinom im Fall I 0·1187 Tribromphenol in 800 Ccm. Harn, 0·0614 in 600 Ccm. Harn, im Fall II 0·1212—0·3982 in 1300 Ccm. Harn. Bei Phthisikern wurden annähernd normale Werthe gefunden. Bei Typhus gab der Harn in zwei Fällen starke Indicanreaction, aber nur Spuren von Phenol, in einem dritten ein wenig vermehrt. Bei Cholera nostras fand sich in 500 Ccm. Harn 0·2122 Grm. Tribromphenol, in 1000 Ccm. Harn 0·1972 Grm. Bedeutend ist die Vermehrung bei Peritonitis im Einklange mit dem Befunde von Salkowski. Bei Tetanus in Folge einer jauchenden Fingerwunde, in der 24stündigen Harnmenge 0·7732 Grm. Tribromphenol neben wenig Indican, hingegen in einem Falle von Tetanus rheumaticus in 1000 Ccm. Harn nur 0·0442 Grm. Die grössten Ausscheidungsmengen wurden bei septischen Zuständen beobachtet, und zwar bei einem Falle mit jauchendem Empyem und Pleurafistel in 900 Ccm. Harn 1·0960 Grm. Tribromphenol. Weniger bedeutend war die Vermehrung bei Puerperalfieber.

Wird Phenol (Carbolsäure) dem Körper durch innerliche Darreichung, durch Einathmung, auch durch Resorption von Wunden zugeführt, so wird der grössere Theil desselben auf Kosten der Sulfatschwefelsäure in Phenylschwefelsäure umgewandelt und als solche im Harn ausgeschieden. Ein Theil des Phenols erfährt in den Geweben eine Oxydation zu Oxyphenolen, in specie zu Hydrochinon und Brenzkatechin und tritt als Hydrochinon- und Brenzkatechinschwefelsäure in den Harn über, ein kleiner Rest kommt auch als Phenylglykuron-

säure zur Ausscheidung, ein anderer Rest des Phenols wird möglicher Weise im Organismus zu Kohlensäure und Wasser verbrannt. Reicht die im Blute vorhandene Sulfatschwefelsäure nicht aus, den nicht verbrannten Theil des Phenols zu binden, dann tritt auch freies Phenol im Harn aus. Demgemäss wird bei Aufnahme grösserer Mengen von Phenol in den Organismus die Phenylschwefelsäure auf Kosten der Sulfatschwefelsäure mehr minder bedeutend vermehrt werden, selbst so weit, dass die Sulfatschwefelsäure aus dem Harn gänzlich verschwindet.

Diese Thatsachen würden für die Diagnose und Behandlung der Carbolsäurevergiftung in folgender Weise verwerthet: Während die als Alkalisulfat im Harne enthaltene Schwefelsäure in dem mit Essigsäure angesäuerten Harn direct durch Bariumchlorid fällbar ist, wird die als Aetherschwefelsäure vorhandene Schwefelsäure erst durch Zusatz von Salzsäure und nachheriges Erwärmen frei und somit fällbar durch Bariumchlorid gemacht. Versetzt man daher den mit Essigsäure angesäuerten Harn mit Chlorbarium, so wird bei vorhandener Carbolintoxication statt des im normalen Harn deutlichen Niederschlages von Bariumsulfat, nur eine spärliche Trübung oder gar keine bemerkbar sein. Da nun die aromatischen Aetherschwefelsäuren nicht giftig sind und im Organismus selbst aus dem im Kreislauf vorhandenen Phenol und den schwefelsauren Alkalien entstehen, hat man versucht, die toxischen Wirkungen der Carbolsäure im Organismus durch innerliches Darreichen von Natriumsulfat zu bekämpfen (Sonnenburg).

Der nach innerlicher oder äusserlicher Anwendung grösserer Mengen Carbolsäure entleerte Harn kann demnach ausser den oben erwähnten gepaarten Schwefelsäuren auch freie Carbolsäure enthalten. Ein solcher „Carbolharn“ zeigt schon bei der Entleerung eine grünlichgelbe oder grünlichbraune Farbe. Bei längerem Stehen an der Luft geht die Farbe von der Oberfläche aus allmälig in eine schwarzbraune über, dies rührt davon her, dass entweder das freie Phenol des Harnes oder die aus den zersetzten Aetherschwefelsäuren frei gewordenen aromatischen Componenten Phenol, Hydrochinon und Brenzkatechin zu färbigen Producten oxydirt werden.

In gleicher Weise, wie Phenol und Kresol, welche in den Organismus eingeführt, aus diesem in Form von ätherschwefelsauren Alkalisalzen durch die Niere ausgeschieden werden, verhalten sich eine grosse Anzahl aromatischer Körper, zunächst das Benzol und Homologen desselben, nachdem sie im Organismus durch Aufnahme von 1 Atom Sauerstoff in das entsprechende Phenol überführt wurden, ferner sämmtliche Dioxybenzole, auch die Trioxybenzole und zahlreiche Substitutionsproducte der Phenole, schliesslich auch die aromatischen Oxysäuren, welche sämmtlich im Harn, zum Theil in Form von ätherschwefelsaurem Alkali zur Ausscheidung gelangen.

Nachweis und Bestimmung des Phenols.

Um das im Harn in Form von Aetherschwefelsäuren vorhandene Phenol (Gemenge von Phenol und Kresol) nachzuweisen oder zu bestimmen, müssen die Aetherschwefelsäuren zunächst zerlegt, dann das Phenol aus dem Harn durch Destillation gewonnen werden.

I. Zum Nachweis versetzt man 200 Ccm. Harn mit 10 Ccm. concentrirter Salzsäure, bringt denselben in einen langhalsigen oder mit einem Liebig'schen Kühler verbundenen Destillirkolben und destillirt so lange, als das Destillat durch Bromwasser noch getrübt wird. Das Destillat kann man entweder direct zur Prüfung verwenden, oder man schüttelt dasselbe mit Aether aus und prüft den Rückstand, nachdem man ihn in wenig Wasser aufgenommen hat.

1. Die wässerige Lösung wird mit Bromwasser im Ueberschuss versetzt, bei Gegenwart von Phenol entsteht ein krystallinischer Niederschlag von Tribromphenolbrom, $C_6H_2Br_3OBr$. Bei ungenügendem Zusatz von Bromwasser verschwindet anfangs die Fällung. Der Niederschlag von Tribromphenolbrom ist in Natronlauge löslich, aus der alkalischen Lösung durch Salzsäure fällbar und geht hierbei in Tribromphenol, $C_6H_2Br_3OH$, über. Dieses bildet gelbe Nadeln, unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und in Alkalien, die bei 95° schmelzen. Es ist leicht sublimirbar und mit Wasserdämpfen flüchtig.

2. Versetzt man das Destillat mit Ammon und fügt einige Tropfen unterchlorigsaures Natron oder Chlorkalklösung (1:20) hinzu und erwärmt gelinde, so wird bei Gegenwart von Phenol die Flüssigkeit intensiv blau gefärbt.

3. Auch sehr verdünnte Phenollösungen färben sich mit einer Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd, die eine Spur salpetrige Säure enthält — Millon's Reagens — beim Erwärmen intensiv roth. In concentrirten Lösungen scheidet sich gleichzeitig metallisches Quecksilber ab (Plugge).

Auch der normale Harn nimmt beim Kochen mit Millon's Reagens eine röthliche Färbung an, und zwar sind es die darin enthaltenen Phenole und aromatischen Oxysäuren, welche diese Färbung bedingen. Kocht man in der Eprouvette eine kleine Harnprobe mit dem gleichen Volum Millon'schem Reagens und erhält dabei keine stärker als normal gefärbte Flüssigkeit, dann ist eine bedeutende Vermehrung des Phenols jedenfalls nicht vorhanden. Eine stärkere Rothfärbung wird jedoch nur dann eine Vermehrung des Phenols anzeigen, wenn die Gegenwart anderer im Harn zufällig oder abnorm vorkommender Substanzen (Salicylsäure, Tyrosin), welche mit Millon's Reagens dieselbe Reaction geben, ausgeschlossen ist.

II. Zur Bestimmung des Phenol verwendet man etwa den vierten Theil der Tagesmenge des Harnes, von einem voraussichtlich phenolreichen Harn auch weniger, säuert mit 5 Ccm. concentrirter Salzsäure für je 100 Ccm. Harn an und destillirt aus einem mit Liebig'schem Kühler verbundenen Kolben, in welchem man, um gleichmässiges

Kochen zu erzielen, eine Platinspirale hineingeworfen hat, so lange, bis eine Probe des Destillates mit Millon's Reagens oder mit Bromwasser nicht die geringste Reaction auf Phenole mehr gibt. Das Destillat, welches zumeist die Hälfte der in Arbeit genommenen Harnmenge betragen wird, wird nun mit Sodalösung neutralisirt — um Benzoësäure und flüchtige Fettsäuren zu binden — und mit circa 100 Ccm. Wasser verdünnt aus einem reinen Kolben von Neuem destillirt, bis eine Probe des Destillates sich mit den obengenannten Reagentien geprüft, als phenolfrei erweist. In dem diesmal erhaltenen Destillat wird nun das Phenol entweder *a)* gewichtsanalytisch oder *b)* titrimetrisch bestimmt.

a) Man versetzt das ganze Destillat oder die Hälfte des gut gemischten Destillates mit Bromwasser bis zur bleibenden Gelbfärbung und lässt es an einem kühlen Orte 24 Stunden lang stehen, dann bringt man den krystallinischen Niederschlag auf ein getrocknetes und gewogenes aschefreies Filter, wäscht mit schwachem Bromwasser nach und trocknet (nachdem durch Auflegen des Filters auf reines Filterpapier der grösste Theil des anhaftenden Wassers entfernt wurde) über Schwefelsäure ohne Anwendung des Vacuums. Nach 1—2 Tagen wird der Niederschlag sammt Filter bis zum bleibenden Gewicht gewogen. Der Niederschlag besteht aus Tribromphenol. 331 Theile desselben entsprechen 94 Theilen Phenol.

Bei diesem Verfahren entsteht auch aus dem p-Kresol Tribromphenol, indem die Methylgruppe des ersteren durch Bromwasser zu Kohlensäure oxydirt und als solche abgespalten wird.

b) Die titrimetrische Bestimmung des Phenols nach Chandelon wird in der Weise ausgeführt, dass eine Lösung von unterbromigsaurem Alkali von bekanntem Titer mit der Phenollösung so lange versetzt wird, bis die Mischung Jodkalium-Stärkekleister nicht mehr bläut; das entstandene Tribromphenol bleibt in Lösung.

Erfordernisse: 1. Lösung von 2 Grm. chemisch reinem Phenol in 1 Liter Wasser.

2. Eine Alkalihypobromitlösung von bekanntem Wirkungswerthe. Man bereitet sich dieselbe, indem man 14—15 Grm. reinstes Kalihydrat oder 10 bis 11 Grm. reinstes Natronhydrat in 1 Liter Wasser löst, nach und nach mit 10 Grm. Brom versetzt und die gelbe Lösung so weit verdünnt, dass 50 Ccm. der Bromlauge 0·05 Grm. Phenol entsprechen. Zu dem Zwecke füllt man eine Bürette mit der sub 1. genannten Phenollösung, von der jeder Cubikcentimeter 0·002 Grm. Phenol enthält, und lässt aus dieser in einem Zuge und unter Umschütteln so lange zu 50 Ccm. der einzustellenden Bromlauge zufliessen, bis die gelbe Färbung verschwunden ist, dann lässt man tropfenweise so viel zufliessen, bis ein Tropfen der Mischung Jodkaliumstärkekleister — beziehungsweise einen in Jodkaliumstärkekleister getauchten und getrockneten Papierstreifen, oder einen auf einer weissen Unterlage befindlichen Tropfen Jodkaliumkleister beim Zufliessen — nicht mehr bläut. Man wird bis zum Eintritt der Endreaction mehr als 25 Ccm. Phenollösung verbrauchen. Man verdünnt dann die Bromlauge im Verhältniss von 25 zu der Anzahl der verbrauchten Cubikcentimeter. Hätte man z. B. 28 Ccm. Phenollösung verbraucht, so muss man gemäss der Gleichung 25 : 28 = 500 : x; x = 560, zu 500 Bromlauge 60 Ccm. Wasser hinzufügen, damit jeder Cubikcentimeter desselben 0·001 Grm. Phenol entspricht. Die Bromlauge behält, an einem dunklen und kühlen Orte aufbewahrt, ihren Titer monatelang unverändert.

Der Titer lässt sich auch auf eine Thiosulfatlösung von bekanntem Gehalt stellen.

Ausführung. Man füllt das aus dem Harn gewonnene Destillat auf ein rundes Volum (200 oder 250 Ccm.) mit Wasser auf und füllt von der gut umgeschüttelten Mischung in die Bürette. Dann misst man sich von der obigen Bromlauge 10 Ccm. entsprechend 0·010 Grm. Phenol in eine weisse Schale und lässt zu derselben das Destillat aus der Bürette in der Weise, wie bei der Titerstellung angegeben, bis zum Eintritt der Endreaction zufliessen. In der zur Sättigung der Bromlauge verbrauchten Menge des Harndestillates ist 0·010 Grm. Phenol vorhanden, wonach die Menge des Phenols im gesammten Harndestillate und weiter in der Tagesmenge Harn zu berechnen ist.

B. Brenzkatechinschwefelsäure.

Das Brenzkatechin kommt im Harn des Menschen nur selten und in wechselnden Mengen vor, in etwas grösserer Menge bildet es einen normalen Bestandtheil des Pferdeharnes als Kaliumsalz der Monoätherschwefelsäure, $C_6H_4\langle{}^{OH}_{SO_4K}$ oder der Diätherschwefelsäure, $C_6H_4\langle{}^{SO_4K}_{SO_4K}$ (Baumann); als Muttersubstanz desselben betrachtet Preusse die im Pflanzenreiche weit verbreitete Protokatechusäure, $C_6H_3\langle{}^{OH}_{OH}{}_{COOH}$, thatsächlich fehlt das Brenzkatechin im Harn der Carni- und Herbivoren bei rein animalischer Nahrung. Reichlicher findet man es im Harn nach Gebrauch von Phenol, Phenolschwefelsäure oder Benzol. Brenzkatechin in übernormalen Mengen enthaltender Harn wird an der Luft, insbesondere bei alkalischer Reaction, bald bräunlich dunkel und reducirt beim Erwärmen alkalische Kupferoxydlösung, dagegen nicht Wismuthoxyd. W. Ebstein und Müller fanden Brenzkatechin im dunkelgefärbten Harne eines viermonatlichen Knaben. Die Nahrung des Kindes, welches vom 9.—20. Lebenstage an Icterus litt, war Muttermilch. Die mit Harn durchnässten Windeln erschienen zunächst farblos, einige Stunden später purpurroth, burgunderfarben. Baumann's Fall betraf einen 12jährigen Knaben; die Dunkelfärbung des Harnes trat hier erst ein, nachdem er schon stark in Fäulniss übergegangen war. Fürbringer beobachtete einen sich nach Zusatz von Kalilauge intensiv bräunenden Harn bei einem Phthisiker mit Pneumopyothorax, Fleischer einen solchen bei einem Arbeiter mit Rippenfractur und Contusionen.

Chemisches Verhalten. 1. Das Brenzkatechin krystallisirt aus seinen Lösungen in kurzen quadratischen Prismen und sublimirt in glänzenden Blättchen. Es löst sich leicht in Wasser, Alkohol und Aether. Schmilzt bei 102° und siedet bei 240—245°.

2. Die alkalischen Lösungen des Brenzkatechins färben sich an der Luft zuerst grün, dann braun und schwarz. Die concentrirte wässerige Lösung wird durch Kalkwasser grün gefärbt.

3. Das Brenzkatechin reducirt Silberlösung schon in der Kälte, ammoniakalische Kupferlösung erst beim Erwärmen. Durch essigsaures Blei wird es als weisser Niederschlag von $C_6H_4O_2Pb$ gefällt.

4. Charakteristisch ist das Verhalten von Brenzkatechinlösung gegen Eisenchloridlösung (1 Volum des officinellen Liquor ferri sesquichl. mit 10 Volum destillirten Wassers). Mischt man einige Tropfen dieser Eisenchloridlösung in einem Uhrglase mit Brenzkatechinlösung, so entsteht eine lebhaft grüne Färbung, welche auf Zusatz einiger Tropfen einer verdünnten Lösung von saurem kohlensaurem Natron in reines Violett übergeht, worauf auf Zusatz von Essigsäure die grüne Farbe, wenn auch nicht in ursprünglicher Schönheit, wieder auftritt. Setzt man zur eben genannten Eisenchloridlösung so viel Weinsäure, dass in einer Probe dieser Mischung Ammoniak keinen Nieder-

schlag hervorbringt und fügt von einer solchen Weinsäure-Eisenchloridlösung einige Tropfen in einem Uhrglase zu einigen Tropfen der Brenzkatechinlösung, so entsteht sofort beim Zusammenfliessen beider Flüssigkeiten eine schöne grüne Farbe, jedoch weniger intensiv wie mit der Eisenchloridlösung ohne Weinsäure. Bringt man zur grünen Flüssigkeit Ammoniak im Ueberschuss, so entsteht eine violette Farbe, welche beim sofortigen Ansäuern der violetten Flüssigkeit in Grün und auch beim nachherigen nochmaligen Hinzufügen von Ammoniak im Ueberschuss wieder in Violett übergeht.

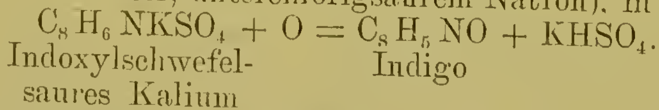
Zur Darstellung des Brenzkatechins aus dem Harn empfiehlt sich folgendes, von Schmiedeberg angegebene Verfahren: Man destillirt den Harn nach Zusatz von Salzsäure, bis keine nachweisbaren Mengen von flüchtigen Phenolen mehr übergehen, hierauf extrahirt man den Retortenrückstand mit Aether und Essigäther, verdunstet, erwärmt den Rückstand, nachdem er in Wasser gelöst wurde, mit Baryumcarbonat und schüttelt das Filtrat abermals mit Aether aus. Beim Verdunsten der ätherischen Lösung krystallisirt das Brenzkatechin eventuell mit Hydrochinon aus. Um beide Dioxybenzole von einander zu trennen, wird die trockene Substanz mit kaltem Benzol ausgezogen, wobei Brenzkatechin in Lösung geht und das Hydrochinon zurückbleibt. Nach dem Verjagen des Benzols kann man den krystallisirten Rückstand zur Bestimmung des Schmelzpunktes benützen. Mit der wässerigen Lösung werden die oben angeführten Reactionen ausgeführt.

C. Indoxylschwefelsäure, $C_8H_6N.O.SO_2OH$.

Harnindican, indigobildende Substanz des Harnes.

Schon Heller schied aus dem Harn ein blaues Pigment, Uroglaucin, und ein rothes, Urorhodin, ab, welche beide er für Spaltungsproducte eines ursprünglich als gelbes Chromogen im Harn vorhandenen Körpers, des Uroxanthins, hielt. Schunck hielt die indigobildende Substanz des Harnes für ein Glycosid und demgemäss identisch mit dem Indican der Pflanzen. E. Baumann zeigte jedoch, dass das Harnindigo ein Spaltungsproduct der Alkaliverbindung der Aetherschwefelsäure eines hydroxylirten Indols, des indoxylschwefelsauren Kaliums, darstellt. Er konnte dasselbe aus Harn von Hunden, welchen reines Indol verfüttert wurde, darstellen.

Das indoxylschwefelsaure Kalium bildet glänzende weisse Tafeln und Blättchen, ist leicht in Wasser, sehr schwer in kaltem, leichter in heissem Alkohol löslich. Beim Erwärmen mit verdünnter Salzsäure wird es gleich den übrigen ätherschwefelsauren Salzen in Indoxyl und in Kaliumhydrosulfat zerlegt; das Indoxyl geht aber unter Sauerstoffaufnahme, besonders leicht bei Gegenwart von Oxydationsmitteln (Eisenchlorid, Chlorwasser, unterchlorigsaurem Natron), in Indigo über



$$C_8H_6NKSO_4 + O = C_8H_5NO + KHSO_4.$$

Indoxylschwefelsaures Kalium — Indigo

Ausser dem Indigoblau bilden sich bei der Oxydation des Indoxyls gleichzeitig das diesem isomere Indigoroth[1]) und braune Farbstoffe unbekannter Zusammensetzung.

[1]) H. Rosin, Ueber das Indigoroth. Virchow's Archiv. Bd. CXXIII, pag. 519.

Weitere Muttersubstanzen des Harnindigos bilden die Indoxylglykuronsäure (Schmiedeberg und G. Hoppe-Seyler) und vielleicht noch andere unbekannte Verbindungen des Indoxyls.

Der aromatische Paarling der Indoxylschwefelsäure, das Indoxyl, $C_6H_4\langle{}^{C(OH)}_{NH}\rangle CH$, ist ein hydroxylirtes Indol, $C_6H_4\langle{}^{CH}_{NH}\rangle CH$, welch letzteres beim Schmelzen von Albumin mit Kali überdies durch Bacterienwirkung auf Eiweiss zugleich mit Skatol (Methylindol) entsteht und demgemäss ein nie fehlendes Product der Eiweissfäulniss im Darme bildet. Aus dem Darm resorbirt, erfährt das Indol in der Blutbahn die Umwandlung zu Indoxyl, und als solches paart es sich mit der Schwefelsäure zu Indoxylschwefelsäure.

Die Menge des Indigos im normalen Menschenharn bestimmte Jaffé in 1500 Ccm. zu 4·5—19·5 Mgrm., im Mittel zu 6·6 Mgrm. für 1000 Ccm. Harn. Der Harn der Pferde enthält über 20mal so viel. Sowohl nach innerlicher Darreichung, als nach subcutaner Injection von Indigo wurde bei Thieren die Ausscheidung des Harnindicans bedeutend vermehrt (Jaffé, Baumann und Brieger) gefunden. Die Menge der Indicanausscheidung ist grösser bei Fleischkost als bei Pflanzenkost, sie verschwindet auch bei Hunger nicht vollständig, findet ja auch beim hungernden Thiere Fäulniss der eiweissreichen Secrete im Darm statt.

Das indoxylschwefelsaure Kalium-Indican ist als Chromogen zu betrachten, insoferne durch Oxydation desselben das färbende Indigo entsteht. Die intensiv braune Farbe, welche indicanreiche Harne in manchen Fällen (bei Tuberculose der Lungen, des Darmes, des Bauchfelles) zeigen, rührt nach Baumann und Brieger nicht vom Indican, sondern von höheren Oxydationsstufen des Indols her. (Senator, Ueber den schwarzen Urin und schwarzen Ascites. Charité-Annalen, XV, 1890. S. Pollák, Fall von Darmtuberculose mit schwarzem Harn. Berl. klin. Wochenschrift. 1892, 28.)

Bei krankhaften Zuständen kommt eine abnorm vermehrte Indicanausscheidung überall dort vor, wo Unwegsamkeit des Dünndarmes vorhanden, und bei denen eine intensivere Darmfäulniss reichliche Indolbildung zur Folge hat. Jaffé fand in einem Falle von schwerem Ileus mit vorwiegender Verschliessung des Dünndarmes im Harn 99·4 Mgrm. Indigo, bei einer einmaligen Bestimmung. In einem Falle von Dickdarmocclusion bei Gegenwart von Peritonitis wurden 36 Mgrm. Indigo gefunden. Einfache Kothobturation des Colon führt beim Menschen zu keiner Vermehrung des Harnindicans. Demnach würden nach Jaffé Symptome des Ileus ohne gesteigerten Indicangehalt eine am Dünndarm localisirte Erkrankung und diffuse Peritonitis ausschliessen lassen und hauptsächlich auf eine Dickdarmverschliessung (Coprostase) hindeuten. Es geht nämlich nach Jaffé's Beobachtungen auch die acute diffuse Peritonitis mit einer Vermehrung der Indicanausscheidung einher, während bei circumscripter Peritonitis

und bei Perityphlitis eine solche nicht beobachtet wird. Senator hebt mit Recht hervor, dass es vorzugsweise Consumptions- und Inanitionszustände sind, bei denen Vermehrung des Harnindigos beobachtet wird. Kranke, die wenig oder gar nichts essen können und das Genossene zum Theil noch erbrechen, zeigen häufig im Vergleich mit Gesunden enorme Indicanmengen im Harn. Er fand von chronischen Krankheiten, namentlich Magenkrebs und Magengeschwür, multiple Lymphome und Lymphosarcome der Bauchhöhle, Tabes meseraica, vorgeschrittene Phthisis mit Durchfällen und amyloider Entartung der Organe, Cirrhose der Nieren, Chlorose und Leucämie, Morbus Addisonii, mit vermehrter Indicanausscheidung einhergehend.

Für diese Fälle ist die im Darme verlaufende gesteigerte Eiweissfäulniss als Grund der Vermehrung des Indicans noch nicht erwiesen und man wird nach meiner Ansicht für dieselben auch eine Entstehung des Indols beim Zerfall der Gewebe — analog wie für das Phenol — annehmen dürfen.

Bei Gebrauch von Ol. Terebinth., Nux vom., Bittermandelöl, soll die Menge des Indicans im Harne zunehmen.

Schon Senator fand, dass im Harn der Neugeborenen und Säuglinge das Indican fehle und die gepaarten Schwefelsäuren nur in sehr geringen Mengen darin vorkommen. Hoehsinger[1]) zeigte nun, dass der Harn selbst bei gesunden älteren Kindern, die bereits Fleischnahrung zu sich nehmen, in Folge der lebhaften peristaltischen Bewegung des kindlichen Darmes kein Indican enthält. Hingegen treten grössere Mengen desselben bei Cholera infantum, bei heftigeren Intestinalerkrankungen, geringere bei heftigeren Sommerdiarrhoen auf, ferner tritt Indican im kindlichen Harn bei scheinbar gesundem Darm in Folge tuberculöser Erkrankung irgend welcher Organe proportional der Schwere des Allgemeinleidens auf.

Kahler beschreibt (Prag. med. Wochenschr. 1888, Nr. 50) einen Fall von Pyonephrose mit intermittirend auftretender und jedesmal mit Hydrothionurie einhergehender Ausscheidung von Indigoblau im ammoniakalisch zersetzten Harn; H. Chiari (ibidem) fand in den erweiterten Nierenkelchen und -Becken nebst eitrigem Inhalt weiche blauschwärzliche Concremente, welche neben organischer Substanz und Phosphaten krystallinische Massen von Indigoblau, sowie eines purpurrothen Farbstoffes enthielten.

Ausser dem indoxylschwefelsauren Kali scheint auch das diesem homologe skatoxylschwefelsaure Kali, $C_9H_8NKSO_4$, im normalen Harn des Menschen vorzukommen. Aus diabetischem Harn wurde dieses Salz von Otto dargestellt. Es stammt aus dem in den Fäces nie fehlenden Skatol (Methylindol), welches nach der Oxydation zu Skatoxyl sich mit der Schwefelsäure paart. Das skatoxylschwefelsaure Kali bildet bei der Oxydation keinen blauen, sondern einen violetten Farbstoff. Von Salpetersäure wird die wässerige Lösung des skatoxylschwefelsauren Alkalis roth gefärbt, von concentrirter Salzsäure wird es unter Abscheidung eines rothen Farbstoffes — welcher jedoch mit dem Indigoroth nicht identisch ist — zersetzt. Auch das Skatol wird zum Theil als Skatoxylglykuronsäure im Harn ausgeschieden.

In Harnen, welche in Folge von Beimischung reichlicher Mengen von Blasenschleim rasch in Fäulniss übergehen, geht manchmal die

---

[1]) Ueber Indicanurie im Säuglingsalter. Wiener med. Presse. 1890, 40.

Zersetzung des Harnindicans spontan vor sich und man findet nicht selten Indigo in kleinen blauen rhombischen und nadelförmigen Krystallen in Drusen angeordnet, auch als Schollen am Boden des Gefässes ausgeschieden, oder als rothschillerndes Häutchen an der Oberfläche. Alle Fälle, in welchen der Harn entweder bläulich gefärbt entleert wurde, oder wo im Sedimente desselben blaue Körper nachweisbar waren, ergaben bei der Untersuchung hierfür den Indigo als Ursache — Indigurie —. In einem Falle von Nierensarcom wurde von Ord (1878) ein 2 Grm. schwerer, aus Indigo bestehender Stein im Nierenbecken gefunden.

Nachweis und Bestimmung des Harnindicans.

Der Nachweis des Harnindicans im Harn wird durch Abscheidung des Indigos aus demselben mit Hilfe von Oxydationsmitteln geführt. Als oxydirende Agentien dienen dabei concentrirte Salzsäure und concentrirte Chlorkalklösung (1 Th. stark riechender Chlorkalk auf 20 Th. Wasser), — oder eine wässerige Lösung von unterchlorigsaurem Natron (1 : 20), auch $^1/_2$procentige Kaliumpermanganatlösung.

Stark gefärbte Urine müssen vor Anstellung der Probe durch Ausfällen mit Bleiessig, so lange dieses noch einen Niederschlag erzeugt, entfärbt werden. Aus eiweisshältigem Urin muss das Eiweiss vor der Probe nach pag. 51 entfernt werden.

Von den vielen für den Nachweis des Harnindicans angegebenen Verfahren mögen folgende hier angeführt werden:

1. Das Verfahren von Heller. In einer Eprouvette werden 3—4 Ccm. rauchender Salzsäure mit 30—40 Tropfen des zu prüfenden Urins gemischt, und man lässt, wenn die Reaction nicht sogleich eintritt, einige Minuten stehen. Ist Harnindican vorhanden, so färbt sich die Mischung rothviolett bis intensiv blau. Um die Reaction zu beschleunigen, kann man zur Mischung auch einige Tropfen starker Salpetersäure hinzufügen. Dabei geht aber die violette Färbung der Probe sehr bald in ein Schmutzigroth über und wird nach längerem Stehen gelb gefärbt, so dass es überhaupt zweckmässiger ist, den Zusatz der Salpetersäure zu lassen.

2. Nach Jaffé versetzt man 10 Ccm. Harn in einer Eprouvette nach Zusatz von 1—2 Ccm. Chloroform mit dem gleichen Volum concentrirter Salzsäure und fügt unmittelbar darnach tropfenweise eine gesättigte Lösung von Chlorkalk oder eine $^1/_2$procentige Kaliumpermanganatlösung hinzu, indem man nach Zusatz eines jeden Tropfens tüchtig umschüttelt. Nach kurzem Absitzen erscheint das Chloroform entsprechend dem Indicangehalte mehr weniger blau gefärbt. Ein Ueberschuss des Oxydationsmittels, wodurch das Indigo rasch zu einem farblosen Körper — Isatin — oxydirt wird, beeinträchtigt die Probe bis zur Werthlosigkeit derselben. Man wiederholt dieselbe mit tropfenweise steigendem Zusatz der Chlorkalklösung und beobachtet, bei welcher Tropfenzahl das Maximum der Blaufärbung des

Chloroforms eintritt. Aus der Anzahl der für ein gewisses Volum Harn verbrauchten Tropfen des Oxydationsmittels lässt sich die Menge des Indigos schätzen. Normaler Harn zeigt bei dieser Probe nach Zusatz von einem Tropfen Chlorkalklösung entweder gar keine oder eine schwach violette Färbung, beim Zusatz eines zweiten Tropfens wird die Probe schon entfärbt. Deutliche Grünfärbung (Mischfarbe von Blau und Gelb) oder gar Blaufärbung der Chloroformlösung zeigt eine übernormale Indicanausscheidung an.

Zur Identificirung des Indigo kann man die folgenden Eigenschaften desselben benützen:

I. Das Indigoblau — Indigo — kommt als dunkelblaues amorphes Pulver oder in mikroskopischen Krystallen vor. Aus dem Harn scheidet es sich öfter in feinen, gekrümmten, sternförmig angeordneten Nadeln und Plättchen aus. Es sublimirt mit violettem Dampf, welcher sich zu rhombischen Krystallen verdichtet, unter theilweiser Umsetzung in Indigoroth. Es ist unlöslich in Wasser, wenig löslich in heissem Alkohol und heissem Aether, leicht löslich in Chloroform; in der Wärme wird es von Methylalkohol, Amylalkohol, Benzol, Phenol, ätherischen und fetten Oelen gelöst.

II. Verdünnte Säuren oder Alkalien verändern das Indigo nicht. In kalter Schwefelsäure löst sich Indigo ohne Zersetzung, beim Stehen oder Erwärmen der Lösung entstehen Indigosulfosäuren. Durch Reductionsmittel (Traubenzucker und Natronlauge, Zinnchlorüre, Natronlauge und Eisenvitriol) geht Indigblau in Indigweiss über.

III. Die Lösungen des Indigo sowohl in Chloroform als in Schwefelsäure, zeigen bei der spectroskopischen Untersuchung einen scharfen Absorptionsstreifen zwischen den Linien *C* und *D*, der bei stärkerer Concentration noch über *D* hinausragt.

Eine Bestimmung des Indicans wird man für klinische Zwecke kaum ausführen, indem man sich damit begnügt, die Menge desselben nach der Intensität der oben angeführten qualitativen Reactionen abzuschätzen. Die von Jaffé zur Bestimmung des Indigos im Menschenharn angegebene Methode beruht darauf, dass man, nachdem aus dem Harn die Phosphate entfernt wurden, in einer mit Salzsäure angesäuerten Probe des verdünnten Harnes jene Menge der Chlorkalklösung durch Versuche feststellt, welche zur vollständigen Ausfällung des Indigos eben hinreicht. Ist diese gefunden, dann wird die Fällung in einer grösseren Menge des Harnes vorgenommen. Das abgeschiedene Indigo wird auf einem gewogenen Filter gesammelt, gewaschen und nach dem Trocknen wieder gewogen.

Indigoroth. O. Rosenbach[1]) beobachtete, dass manche Harne bei ununterbrochenem Kochen und tropfenweisem Zusatz von Salpetersäure allmälig eine burgunderrothe Färbung annehmen. Setzt man dann noch weiter Salpetersäure tropfenweise hinzu, so besteht die burgunderrothe Farbe meist noch, um dann plötzlich unter leichtem Aufbrausen in Rothgelb und Gelb überzugehen. Durch vorsichtiges Neutralisiren mit Ammoniak kann man wieder eine fleischrothe Färbung auftreten lassen. Wenn man den Urin direct mit Salpetersäure aufkocht, scheint häufig eine zu rasche Zerstörung des Farbstoffes einzutreten. Harne, die diese Reaction gaben, beobachtete Rosenbach bei Darmocclusion, intensiven Diarrhoen, und er war geneigt, der geschilderten Reaction diagnostische und eine prognostisch üble Bedeutung zuzuerkennen. Rosin[2]), welcher den fraglichen rothen Farb-

---

[1]) Berlin. klin. Wochenschr. 1889, Nr. 1, 22, 23.
[2]) l. c. pag. 109.

stoff aus dem Harn isolirte, fand denselben in allen Reactionen mit Indigoroth identisch.

Ein Vergleich der Rosenbach'schen Reaction mit der gewöhnlichen Jaffé'schen Indigoprobe (s. oben) ergab, dass bei gleicher Urinquantität durch das Kochen mit Salpetersäure stets eine grössere Menge Indigoroth entwickelt wird, als vermittelst der Chlorkalkmethode, während bei dieser mehr Indigoblau gefunden wird. Es bildet sich also das Indigoroth in allen an Indigoverbindungen reichen Harnen beim Anstellen der obenerwähnten Proben. Auch beruht die Violettfärbung der Chloroformausschüttlung gewisser indigoreicher Urine nicht auf Bildung eines Skatolfarbstoffes, der nach Rosin im Harn des Menschen überhaupt nicht vorkommt, sondern auf dem Erscheinen von Indigoroth neben Indigoblau.

Die Gewinnung des Indigoroth durch Sublimation des Indigoblau, welche Rosin gelang, berechtigt ihn zum Ausspruch, dass das dem Indigoblau isomere Indigoroth ein Product der Wärmewirkung darstellt. Hierdurch wird erklärt, dass jene Reactionen, welche in der Wärme vorgenommen werden (Rosenbach's Reaction, Jaffé'sche Probe in der Wärme), mehr Indigoroth und wenig Indigoblau, und diejenigen, welche in der Kälte sich abspielen (Jaffé'sche Probe in der Kälte) bei weitem mehr Indigoblau erzeugen.

Nach Rosin ist sowohl Heller's Urorhodin (s. pag. 109), als auch das von Plósz beschriebene Urorubin mit Indigoroth identisch. Brieger's Skatolfarbstoff unterscheidet sich schon durch seine Unlöslichkeit in Aether vom Indigoroth. S. auch Farbstoffe des Harnes.

Nachweis. Um einen rothen Harnfarbstoff als Indigoroth zu erkennen, wird der Harn mit kohlensauerem Natron bis zur alkalischen Reaction versetzt und mit Aether geschüttelt. Bei Anwesenheit von Indigoroth färbt sich der Aether carmoisinroth.

§. 27. Aromatische Oxysäuren.

Auf pag. 102 wurden als Zwischenstufen des Zerfalles des Tyrosins bei der Darmfäulniss zwei zu den aromatischen Oxysäuren zählende Körper, die Hydroparacumarsäure, Paraoxyphenylpropionsäure und die Paroxyphenylessigsäure aufgezählt. Diese beiden Körper kommen im normalen Harn in sehr geringer Menge von 0·01—0·02 Grm. im Liter als ätherschwefelsaure Salze, zumeist aber als solche im Harn vor. Bedeutend vermehrt bis zum Achtfachen ihrer gewöhnlichen Menge kommen sie bei der acuten Phosphorvergiftung vor, im Uebrigen erscheinen sie unter den gleichen Verhältnissen wie die Phenole vermehrt.

Eine andere hierhergehörige Säure, Oxymandelsäure, Paraoxyphenylglycolsäure, fanden Schultzen und Riess bei acuter Leberatrophie im Harn.

Auch die Eigenschaft gewisser Harne, sich nach Zusatz von Alkalien unter Sauerstoffabsorption dunkelbraun bis schwarz zu färben,

ferner Kupferoxyd in alkalischer Lösung, auch Silberoxyd in ammoniakalischer Lösung zu reduciren, die Bödecker von einer in manchen Harnen vorkommenden eigenthümlichen Substanz — Alkapton — ableitete, die sogenannte Alkaptonurie ist, wie neuere Untersuchungen von Kirk, ferner von M. Wolkow und E. Baumann [1]) lehren, ausser auf das etwaige Vorkommen von Brenzcatechin im Harn auch auf das Vorkommen bestimmter aromatischen Oxysäuren, und zwar der Uroleucinsäure von Kirk (Marshall's Glycosursäure), ferner auf das der Homogentisinsäure von M. Wolkow und E. Baumann, möglich auch auf das gleichzeitige Auftreten beider letzteren Säuren im Harn zurückzuführen.

Demnach sind im Menschenharn bis nun folgende aromatische Oxysäuren aufgefunden, deren Zusammenhang aus den beigefügten Constitutionsformeln erhellt:

1. Paraoxyphenylessigsäure, $C_6H_4\langle{}^{OH}_{CH_2 . COOH}$.
2. Phenylglycolsäure (Mandelsäure) isomer mit der früheren, $C_6H_5 . CH . OH . COOH$.
3. Paraoxyphenylglycolsäure (Oxymandelsäure), $C_6H_4\langle{}^{OH}_{CH(OH) . COOH}$.
4. Paraoxyphenylpropionsäure (Hydroparacumarsäure), $C_6H_4\langle{}^{OH}_{CH_2 . CH_2 . COOH}$.
5. Dioxyphenylessigsäure (Homogentisinsäure), $C_6H_3 \langle {}^{OH}_{OH}{}_{CH_2 . COOH}$.
6. Trioxyphenylessigsäure (Uroleucinsäure), $C_6H_2 \langle {}^{OH}_{OH}{}^{}_{OH}{}_{CH_2 . CH_2 . COOH}$.

Aus dem Pferdeharn isolirte E. Baumann die der Uroleucinsäure isomere Gallussäure, $C_6H_2\langle{}^{(OH)_3}_{COOH}$, und Blendermann fand nach Verfütterung von Tyrosin an Kaninchen im Harn derselben die Oxyhydroparacumarsäure, $C_6H_4\langle{}^{OH}_{CH . OH . CH_2 . COOH}$.

Auch die Homogentisinsäure stammt, wie Fütterungsversuche lehrten, aus dem Tyrosin, welches sich beim Zerfall von Nahrungseiweiss im Darm bildet. Jedoch muss zur Entstehung dieser Säure aus Tyrosin eine Reduction der Phenolhydroxylgruppe des Tyrosins und ein Uebergang des betreffenden Hydroxylsauerstoffes an ein anderes Kohlenstoffatom angenommen werden — analog der

[1]) Ueber das Wesen der Alkaptonurie. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XV, pag. 228.

Einwirkung, welche Hoppe-Seyler der Hefe bei der alkoholischen Gährung zuerkennt. Bestimmte Bacterien, denen eine solche Umwandlung des Tyrosins zugeschrieben werden könnte, waren im Darm des betreffenden Individuums nicht nachweisbar.

Bei Verfütterung von Homogentisinsäure (4·5 Grm.) an einen Hund trat starke Vermehrung der Aetherschwefelsäuren im Harne desselben auf, und es fand sich neben freier Homogentisinsäure ein hydrochinonartiger Körper; wahrscheinlich wird die Homogentisinsäure im Organismus in Kohlensäure und Toluhydrochinon gespalten.

Zum Nachweis, und da eine directe Bestimmungsmethode zur Zeit noch fehlt, zur Vergleichung des Gehaltes verschiedener Harne an aromatischen Oxysäuren, verfährt man nach E. Baumann in folgender Weise: Ist der Harn noch frisch, so säuert man 10—12 Ccm. mit verdünnter Salzsäure an, schüttelt mit Aether aus und lässt den Aetherauszug verdunsten. Der Rückstand wird in 10 Ccm. Wasser aufgenommen, mit 10—20 Tropfen Millon's Reagens versetzt und erwärmt. Deutliche oder starke Rothfärbung zeigt, dass die Oxysäuren in vermehrter Menge vorhanden sind.

Ist der Harn zersetzt, so dass auch die Phenole in den Aether übergehen, so werden 20 Ccm. mit verdünnter Salzsäure angesäuert, einige Zeit im Wasserbade digerirt und nach dem Erkalten dreimal mit Aether extrahirt; die vereinigten Aetherauszüge werden mit einer schwachen Sodalösung geschüttelt, durch welche die Oxysäuren aufgenommen werden, während die Phenole im Aether bleiben. Die von den Phenolen freie alkalische Lösung wird mit verdünnter Salz- oder Schwefelsäure angesäuert und dann wie oben behandelt.

Die Homogentisinsäure wurde aus dem Harn in einem Falle von Alkaptonurie von M. Wolkow und E. Baumann in folgender Weise abgeschieden: Aus dem mit Schwefelsäure angesäuerten Harn wurde durch Schütteln mit Aether der grösste Theil der Säure ausgezogen. Der Aetherrückstand wurde in Wasser gelöst, fast zum Sieden erhitzt, mit Bleiacetatlösung versetzt und heiss filtrirt. Aus dem Filtrat schied sich das Bleisalz der Säure in Krystallen aus. Die daraus durch Behandeln mit Schwefelwasserstoff erhaltene freie Säure krystallisirt in grossen Krystallen mit 1 Molekül Krystallwasser, schmilzt bei 146·5 bis 147°, gibt mit Eisenchloridlösung vorübergehende Blaufärbung, mit Millon's Reagens ganz wie Hydrochinon einen gelben, beim Erhitzen sich roth färbenden Niederschlag.

Die Menge der vorhandenen Säure wurde durch die reducirende Wirkung des Harnes auf eine bestimmte Menge Zehntelnormal-Silberlösung bestimmt. 1 Grm. wasserfreier Homogentisinsäure entsprechen 2·6—2·65 Silber. Nach dieser Methode wurde die Menge der Homogentisinsäure im obenerwähnten Falle von Alkaptonurie in 24 Stunden auf 4 Grm. berechnet.

Kirk's Uroleucinsäure ist leicht in Aether, weniger in Alkohol und nur zu 5% in heissem Wasser löslich. Aus Aether scheidet sie sich in Nadeln ab, die bei 130·3° C. schmelzen. Bleizucker gibt erst mit einer 2procentigen Lösung einen Niederschlag. Bleiessig erzeugt schon in schwächerer Lösung einen Niederschlag, der an der Luft violett wird. Die alkalische Lösung färbt sich an der Luft unter Sauerstoffabsorption braun, reducirt leicht Fehling'sche Lösung.

§. 28. Die Farbstoffe des Harnes.

Wie schon pag. 16 erwähnt, ist die Färbung des normalen Harnes wahrscheinlich durch mehrere Farbstoffe bedingt, jedoch ist bis jetzt nur ein Körper isolirt, den man als Farbstoff des normalen Harnes anerkennt, der überdies im Fieberharn in vermehrter Menge und in seinem chemischen Verhalten zum Theil verändert auftritt — das Urobilin. Die bedeutenden Veränderungen, welche die Färbung des Harnes in verschiedenen

pathologischen Zuständen des Körpers erleidet, lassen sich für diagnostische Zwecke verwerthen. Bei allen acuten fieberhaften Krankheiten finden wir intensiv gefärbte Harne, während wir in allen Zuständen, welche mit ungenügender Blutkörperchenbildung einhergehen, bei der Chlorose, bei nervösen Zuständen, bei vielen Anomalien der Ernährung mehr weniger blasse Harne antreffen. Auch ist es gelungen, das Auftreten bestimmter anomaler Farbstoffe im Harn, mit pathologischen Vorgängen in bestimmten Organen in Zusammenhang zu bringen.

I. Urobilin. Jaffé, der das Urobilin zuerst aus dem Harn darstellte, fand es besonders reichlich in den stark gefärbten Urinen von Fieberkranken, doch auch in vielen Harnen gesunder Individuen, so dass er dasselbe als den normalen Farbstoff des Harnes auffasste. Maly erklärte das Urobilin identisch mit dem durch Einwirkung reducirender Mittel auf den Hauptfarbstoff der Galle — das Bilirubin entstehenden Hydrobilirubin, demnach entsteht das Urobilin im Darme durch Reduction des Bilirubins. Auch der von Vanlair und Masius aus dem Darminhalte isolirte Farbstoff — das Stercobilin, wird als identisch mit dem Urobilin betrachtet.

Im normalen Harn beträgt die Tagesmenge des Urobilins nach G. Hoppe-Seyler 0·123 Grm. im Mittel (0·08—0·14).

Mac Munn unterscheidet jedoch das im Harne Fieberkranker vorkommende Urobilin als febriles. Von diesem findet er das im normalen Harn vorkommende normale Urobilin optisch etwas verschieden. Auch sind nach Mac Munn Hydrobilirubin und Urobilin keine identischen Stoffe, hingegen konnte er durch Einwirkung von Wasserstoffhyperoxyd auf eine Lösung von Hämatin im schwefelsäurehältigen Alkohol normales Urobilin darstellen. Durch Reduction von Hämatoporphyrin in saurer und in alkalischer Lösung wurden ebenfalls dem Urobilin identische oder sehr nahestehende Stoffe (Urobilinoïde, Le Nobel) dargestellt. Demnach kann im Harne vorkommendes Urobilin möglicherweise von im Darme reducirten Gallenfarbstoff herstammen; da dasselbe jedoch auch bei mit Zerstörung von Blutkörperchen einhergehenden Krankheiten, während der Resorption grösserer Blutextravasate auch beim Auftreten von Methämoglobin im Blutplasma, im Harne auftritt, so ist auch die Annahme des Vorkommens eines aus dem Blutfarbstoffe oder dessen eisenfreien Spaltungsproducten entstehenden Urobilins zulässig.

Häufig enthält icterisch gefärbter Harn mit gelbem Schaum keine Gallenfarbstoffe, hingegen Urobilin. Dieses Vorkommen, welches auch mit gelber Verfärbung der Haut einhergeht, und welches bei Lebercirrhosen und bei einigen Pneumonien mit Gelbsucht, beobachtet wurde, bezeichnet Gerhardt als Urobilin-Icterus. Nach Leube kann in solchen Fällen die icterische Färbung der Haut durch Bilirubin bedingt sein,

welches bei seiner Ausscheidung durch die Nieren zu Hydrobilirubin oder Urobilin reducirt wird.

G. Hoppe-Seyler[1]) fand im Harne das Urobilin vermehrt bei Stauung der Galle in der Leber, wenn noch Galle in den Darm gelangt oder bei gleichzeitig vermehrter Diurese, ferner bei Stagnation des Dickdarminhaltes und bei Blutungen in innere Organe.

Chemische Eigenschaften. Das Urobilin ist bis jetzt nur als amorphes Pulver von brauner Färbung mit grünem Reflex erhalten worden. Es ist unlöslich in Wasser und verdünnten Säuren; löslich in Alkohol, Aether und in Chloroform mit gelbrother, bei starker Verdünnung mit blassrother Farbe; in Alkalien mit brauner, bei starker Verdünnung mit gelber Farbe.

Spectroskopisches Verhalten. Alle Lösungen des Urobilins zeigen bei passender Verdünnung einen nicht besonders scharf begrenzten Absorptionsstreifen an der Grenze von Grün und Blau zwischen den Frauenhofer'schen Linien *b* und *F*, in saueren Lösungen näher an *F* (s. Spectrum *9* und *10* Fig. 27, pag. 248). Versetzt man die Lösung mit Ammon, so geht die rothgelbe oder rothe Farbe derselben in Hellgelb über, das schliesslich eine grünliche Nuance annimmt. Nimmt man statt Ammon Natron- oder Kalilauge, so zeigt solcher Harn einen anderen sehr charakteristischen Absorptionsstreifen δ zwischen den Linien *b* und *F*, der aber näher an *b*, als an dem Streifen γ der saueren Lösung auftritt. Der Streifen δ der alkalischen Lösung ist viel dunkler und schärfer begrenzt als γ. Bei Anwendung von Ammon statt der fixen Alkalien ist der Streifen δ viel schwächer.

Die ammoniakalische Lösung des Urobilins fluorescirt mit grünem Schimmer im reflectirten Lichte. In sehr verdünnten ammoniakalischen Lösungen wird die Fluorescenz durch Zusatz von Chlorzink oder anderen Zinksalzen verstärkt.

Die von Mac Munn nach einem von Jaffé's Verfahren (siehe pag. 119) etwas abweichender dargestellten Urobiline unterscheiden sich von einander hauptsächlich durch Folgendes: Die Lösung des normalen Urobilins wird durch Natron stärker roth, die des febrilen gelb. Der Streifen γ des normalen Urobilins verschwindet auf Zusatz von Alkali, der entsprechende Streifen des febrilen rückt dabei nach links. Die ätherische Lösung des febrilen Urobilins zeigt wie eine Hämatoporphyrinlösung (s. Spectrum *7* und *8* Fig. 27, pag. 248) zwei schwächere Absorptionsstreifen zu beiden Seiten von *D*, welche weder in der wässerigen Lösung noch in dem Harne sind, und ihren Ursprung vielleicht der Gegenwart der Säure verdanken. Das febrile Urobilin erscheint als braunrothes, das normale als gelbbraunes Pulver. Durch Kaliumpermanganat wird nach Mac Munn das febrile Urobilin zu normalem.

Nachweis des Urobilins im Harn. An Urobilin relativ sehr reiche Harne zeigen eine burgunderrothe Färbung. Solchen Harnen kann man durch sanftes Schütteln mit Chloroform oder mit alkoholfreiem Aether das Urobilin direct entziehen. Im Harne selbst wird Urobilin in folgender Weise nachgewiesen: 1. Man filtrirt den

---

[1]) Virchow's Archiv. CXXIV, 30.

Harn und untersucht, wenn er sauer reagirt, direct mit dem Spectroskope bei verschiedener Dicke der Flüssigkeitsschicht. Bei Gegenwart von Urobilin zeigt er das oben geschilderte spectroskopische Verhalten.

2. Man versetzt die Probe mit Ammoniak im Ueberschuss, filtrirt, setzt einige Tropfen 10procentige Chlorzinklösung hinzu und prüft wieder auf die Fluorescenzerscheinungen (s. oben). Diese Lösung zeigt den Urobilinstreifen der alkalischen Lösung im Spectroskop sehr deutlich.

Blasse Urine, welche frisch entleert keine Spur eines Absorptionsstreifens im Spectrum zeigen, werden oft beim Stehen an der Luft dunkler und zeigen hierauf den für das Urobilin charakteristischen Streifen. Jaffé schliesst hieraus auf die Gegenwart eines Chromogens im Harne, welches durch Aufnahme von Sauerstoff in Urobilin übergeht.

Bei der spectroskopischen Untersuchung des Harnes auf Urobilin soll dieser frei von anderen Farbstoffen, speciell von Gallenfarbstoffen sein. Man entfernt letztere durch Zusatz von etwas Natronlauge und Versetzen mit Calciumchlorid oder durch Ausfällen mit Kalkmilch.

1. Zur Darstellung des Urobilins aus an diesem Pigmente reichen Harnen, gibt Jaffé das folgende Verfahren an: Man macht den Urin mit Ammoniak alkalisch, filtrirt und setzt zum Filtrate so lange eine concentrirte alkoholische oder wässerige Chlorzinklösung hinzu, als der Niederschlag sich vermehrt. Wenn das Filtrat alsdann noch viel Farbstoff enthält, so kann derselbe durch weiteren Zusatz von etwas Ammon vollständig gefällt werden. (Die Reaction soll noch schwach sauer sein.) Die voluminösen Zinkniederschläge von schön rother oder rothbrauner Farbe werden mit kaltem und dann mit heissem Wasser bis zum Verschwinden der Chlorreaction im Filtrate ausgewaschen, dann mit Alkohol ausgekocht, endlich bei gelinder Wärme vollständig getrocknet. Die getrocknete und pulverisirte Masse wird nun in wässerigem Ammoniak gelöst, wobei nur ein geringer Rückstand bleibt. Die mit Farbstoff überladene Lösung wird mit Bleizucker gefällt. — Der gewöhnlich intensiv roth gefärbte Bleiniederschlag wird mit kaltem Wasser gewaschen (doch nicht zu lange, da sonst ein Theil des Farbstoffes wieder in Lösung geht), getrocknet und mit schwefelsäurehältigem Alkohol zerlegt. Die vom Rückstand getrennte sauere alkoholische Lösung wird hierauf mit etwa dem halben Volumen Chloroform vermischt und alsdann mit einem grossen Ueberschuss von destillirtem Wasser in einem Strahle versetzt und langsam geschwenkt, aber nicht geschüttelt. Nachdem die Chloroformlösung sich klar abgesetzt, wird sie durch einen Scheidetrichter getrennt und 1—2mal mit destillirtem Wasser gewaschen. Das Auswaschen muss schnell und mit geringen Wassermengen geschehen, um nicht Farbstoff in Lösung zu bringen. Wenn sich also das Waschwasser zu färben beginnt, hebt man die Chloroformlösung ab und destillirt dieselbe. Der Rückstand ist unreines Urobilin, aus dem der Aether noch eine röthliche Substanz aufnimmt, während Urobilin als braune amorphe Masse zurückbleibt.

2. Aus urobilinarmem (normalem) Harn lässt sich nach Jaffé das Urobilin durch Chlorzink oder Ammoniak entweder gar nicht oder sehr unvollkommen niederschlagen. In einem solchen Falle fällt man den Harn mit basisch essigsauerem Blei aus, den mit Wasser ausgewaschenen Niederschlag zerlegt man mit schwefelsäurehältigem Alkohol, filtrirt und prüft eventuell das Verhalten der Lösung vor dem Spectrum; hierauf übersättigt man mit Ammoniak und versetzt mit Chlorzink. Der nun entstehende braunroth gefärbte Zinkniederschlag wird weiter so behandelt, wie der sub 1 angeführte Bleiniederschlag.

3. Mac Munn isolirt das Bilirubin aus dem Harn, indem er diesen mlt Bleizucker und dann mit Bleiessig fällt und die beiden Niederschläge mit schwefelsäure- oder salzsäurehältigem Alkohol zerlegt. Die Lösung wird nach Verdünnen mit Wasser, mit Chloroform geschüttelt, das Chloroform verdunstet und der Rückstand wiederholt in Chloroform gelöst.

Bestimmung des Urobilins. Zur quantitativen Bestimmung des Urobilins im Harne durch Wägung dient 1. das nach dem sub 1 beschriebenen Verfahren von Jaffé isolirte Urobilin oder man benützt 2. G. Hoppe-Seyler's Methode der Bestimmung.[1]) Die zur Bestimmung des Urobilins dienende Harnmenge wird mit Schwefelsäure angesäuert und mit Ammoniumsulfat gesättigt. Nach mehrstündigem Stehen ist alles Urobilin in rothen Flocken abgeschieden. Die Flocken werden auf ein Filter gebracht, mit gesättigter Lösung von schwefelsaurem Ammon gewaschen, das Filter zwischen Filtrirpapier ausgepresst und mit gleichen Theilen Chloroform und Alkohol mehrmals extrahirt. Das gelbliehroth gefärbte Chloroform-Alkoholgemisch wird im Scheidetrichter mit Wasser behandelt, bis sich das Chloroform gut absetzt, worauf man dieses im gewogenen Bechergläschen (auf dem Wasserbade) abdunstet. Den bei 100° C. getrockneten Rückstand zieht man mit Aether aus, filtrirt die Lösung und bringt das auf dem Filter bleibende Urobilin mit Hilfe von Alkohol in das Becherglas zurück, dampft ein, trocknet und wägt.

II. Urochrom nennt Thudichum ein von ihm isolirtes Pigment, welches er für den eigentlichen gelben Farbstoff des Harnes hält. Durch Oxydation der wässerigen Lösung des Urochroms an der Luft entsteht nach Thudichum das Urocrythin, ein rother Farbstoff. Unter dem Einflusse von Säuren spalten sich sowohl der gelbe als rothe Farbstoff in drei Substanzen, welche Thudichum als Uromelanin, Uropittin und Omicholsäure beschreibt. Nach Maly wäre das Urochrom identisch mit Urobilin.

III. Uroroseïn. Als Uroroseïn bezeichnen Nencki und Sieber einen rothen Farbstoff, den sie im Harn bei Diabetes, Chlorose, Osteomalacie, Nephritis, Typhus, Perityphlitis, Ulcus ventriculi, Carcinoma oesophagi fanden. Der Farbstoff verschwand manchmal Tage lang aus dem Harn und kam dann ohne nachweisbaren Grund wieder zum Vorschein. Das Uroroseïn entsteht in den betreffenden Harnen schon in der Kälte (s. Darstellung). Nach Rosin kommt das Uroroseïn besonders reichlich im Ochsenharn, in geringen Spuren aber auch im normalen Menschenharn vor; versetzt man diesen mit dem halben Volum Salzsäure und erwärmt gelinde, so bleibt beim Filtriren eine geringe Menge Uroroseïn auf dem Filter zurück. Nach Zawadzki wird das Urobilin durch Oxydation (Calomel in verdünnter Natronlauge) in Uroroseïn übergeführt.[2])

---

[1]) l. c. pag. 118.

[2]) Archiv für exper. Pathol. und Pharmakol. Bd. XVIII, pag. 450.

Chemisches Verhalten. 1. Das Urorosein ist mit rother Farbe löslich in Wasser, in Amylalkohol und in sauerem Aethylalkohol, weniger im neutralen Aethylalkohol, sehr schwer in Essigäther. Es ist unlöslich in Chloroform, Aether, Benzol und Schwefelkohlenstoff. Die Lösungen des Uroroseïns färben Wolle.

2. Die amylalkoholische Lösung zeigt einen scharfen Absorptionsstreifen zwischen *D* und *E* im Grün; in concentrirteren Lösungen erstreckt sich der Streifen mehr nach rechts.

3. Ammoniak und fixe Alkalien entfärben die rothe Lösung sofort; Säurezusatz im Ueberschusse stellt die rothe Färbung wieder her. Zinkstaub entfärbt die säurehältige Lösung sofort; das farblose Filtrat färbt sich aber beim Stehen an der Luft wieder roth und zeigt dann den charakteristischen Absorptionsstreifen.

4. Das Uroroseïn ist sehr unbeständig; sowohl beim Stehen des salzsaueren Harnes, als beim Eindampfen der wässerigen oder alkoholischen Lösung des Farbstoffes verschwindet dieser schon nach wenigen Stunden.

Um Indigoroth von Uroroseïn zu unterscheiden, versetzt man den Harn mit kohlensauerem Natron, wodurch Uroroseïn sofort entfärbt wird; auch geht Uroroseïn in die Chloroform- oder Aetherausschüttelung nicht wie das Indigoroth über. Der Absorptionsstreifen des letzteren ist schmal und scharf begrenzt.

Darstellung und Nachweis. Man versetzt den Harn in der Kälte mit 0·1 Volum 25procentiger Schwefelsäure oder Salzsäure; bei Gegenwart des Uroroseïns nimmt der Harn in 1—3 Minuten eine röthliche bis schön rosenrothe Färbung an. Der Harn wird hierauf mit einigen Volumprocent Amylalkohol gelinde geschüttelt, so dass sich keine Emulsion von Amylalkohol und Harn bildet, der Amylalkohol nimmt den Farbstoff auf. Die alkoholische Lösung wird vom Harn abgehoben und im Spectrum geprüft (s. oben).

Concentrirtere Lösungen des Farbstoffes erhält man in folgender Weise: Man dampft 1—3 Liter uroroseïnhältigen Harn auf flachen Schalen auf dem Wasserbade rasch auf die Hälfte ein; die Flüssigkeit wird nach dem Erkalten auf 30° C. mit Salzsäure oder verdünnter Schwefelsäure angesäuert, entfettete Schafwolle hineingelegt und die Flüssigkeit mit essigsauerem Natron im Ueberschuss versetzt, wonach der Farbstoff von der Wolle fixirt wird. Die mit Wasser sorgfältig gewaschene Wolle wird an der Luft getrocknet und mit absolutem Alkohol, dem etwas Schwefelsäure zugesetzt ist, ausgekocht. Die so gewonnene Lösung verblasst wohl auch allmälig, doch zeigt sie noch nach Wochen den charakteristischen Absorptionsstreifen.

IV. Uroerythrin. F. Simon und Heller bezeichneten den Farbstoff der ziegelrothen Uratsedimente, welcher im Harn bei Rheumatismus und Leberleiden häufig auch gelöst vorkommt, als Uroerythrin. Durch essigsaures Blei, salpetersaures Quecksilberoxyd und Oxydul, durch Barytsalze wird das Uroerythrin aus seinen Lösungen gefällt und kann den röthlich gefärbten Niederschlägen durch Erwärmen mit absolutem Alkohol zum Theil wieder entzogen werden. Nach dem Verjagen des Alkohols bleibt eine krebsrothe Masse von saurer Reaction zurück, die sich in Wasser, Alkohol, Aether in der Kälte nur schwer löst und durch Alkalien gelb wird. Verdünnte Säuren zersetzen das Uroerythrin nicht, concentrirte Schwefelsäure und

Salzsäure lösen es mit dunkelrother Farbe. Nach Mac Munn zeigt Uroerythrin in alkoholischer Lösung ein doppeltes von D 75 E bis F reichendes Absorptionsband.

V. Melanin, Melanogen, Melanurie. An melanotischen Tumoren verschiedener Organe leidende Kranken entleeren periodisch Harne, die entweder von vornherein mehr weniger dunkel sind, oder die sich erst beim Stehen an der Luft von oben nach abwärts dunkel bis schwarz färben, wobei sich aus denselben ein schwarzes Pigment — Melanin — abscheidet. Während im ersteren Falle das Melanin schon vorhanden ist, enthält der Harn im zweiten Falle das farblose Chromogen des schwarzen Pigmentes, das Melanogen (Ganghofer und Pribram), welches an der Luft durch Sauerstoffaufnahme, rascher noch durch Oxydationsmittel in Melanin übergeführt wird.

Solche Harne liefern nach Zusatz von Salpetersäure oder von 5procentiger Chromsäurelösung (Eiselt'sche Reaction), auch von 3% Bromwasser, Chlorwasser, unterchlorigsaurem Natron schwarze Niederschläge oder schwarze, wolkige Trübungen. Doch kann ein Ueberschuss der letzteren drei Oxydationsmittel den Harn wieder entfärben und man erhält gelbliche, amorphe Niederschläge. v. Jaksch empfiehlt Eisenchlorid als empfindlichstes Reagens, welches selbst stark verdünnte, melanogen- und melaninhältige Harne schwarz färbt.

Das Zustandekommen der Melanurie beruht nach Ganghofer und Pribram darauf, dass das Pigment der melanotischen Tumoren durch Resorption in gelöster oder äusserst selten in ungelöster Form in die Blutbahn gelangt, im Organismus durch Reduction in das farblose Melanogen überführt wird, welches mit dem Harne ausgeschieden, und in diesem durch Oxydation in Melanin übergeht. Zeller nimmt eine Beziehung des Melanins zu den Gallenfarbstoffen an.

Das Melanogen lässt sich nach Pribram aus dem Harn durch alkalische Erden nur unvollständig, völlig durch essigsaures Blei abscheiden. Nach dem Zersetzen des Bleiniederschlages mit Schwefelwasserstoff resultirte ein farbloses Filtrat, welches beim Verdunsten einen braunschwarzen Niederschlag hinterliess. Derselbe löste sich in heissem Alkohol, war in Wasser, kaltem Alkohol, Aether, verdünnten Mineralsäuren und Essigsäure unlöslich, löslich in Alkalien. Bei einer zweiten Darstellung wurde noch ein zweiter brauner Farbstoff gewonnen, welcher sich in Alkohol, Aether, Säuren und Alkalien mit brauner Farbe löste.

Das Melanin wurde von K. A. H. Mörner aus einem stark gefärbten Harn, in dem das Chromogen niemals nachweisbar war, dargestellt, und zwar ein Theil des Farbstoffes aus dem Harn durch Fällung mit Barytwasser, ein anderer aus dem alkalischen Filtrat durch Fällen mit Bleizucker. Aus beiden Niederschlägen wurde ein in starker Essigsäure löslicher und ein darin unlöslicher Farbstoff gewonnen. Der letztere eisen- und schwefelhältige Farbstoff zeigte grosse Aehnlichkeit mit dem von Bardez und Nencki aus melanotischen Geschwülsten dargestellten Phymatorhusin. Keiner der beiden Farbstoffe zeigte in Lösung ein Absorptionsband (s. Zeitschr. für phys. Chemie. Bd. XI. pag. 66).

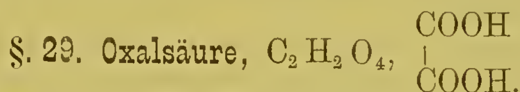
Die Anwesenheit des Melanogens oder des Melanins stört die Indicanreaction.

Nach Senator (l. c. pag. 110) kann eine Schwärzung des Harnes an der Luft oder durch die Eiselt'sche Reaction, auch durch die Gegenwart aromatischer Aetherschwefelsäuren (Carbolharne, Indican),

ferner durch Abkömmlinge des Gallen- oder des Blutfarbstoffes bedingt sein; andererseits kann die Eisel t'sche Reaction fehlen und es können dennoch Melanomfarbstoffe im Harne vorhanden sein. Senator empfiehlt daher als sicherstes Reagens auf Melanin und Melanogen, im Einklang mit v. Jaksch, Eisenchloridlösung.

Einen schwarzen Harn bei Ochronose, welcher weder Indican noch Blut oder Gallenfarbstoff enthielt, und in dem die Eisenchloridreaction negativ ausfiel, beobachtete D. Hansemann (Berlin. klin. Wochenschr. 1892, pag. 660).

VI. Giacosa's Farbstoff.[1]) Das Chromogen des eisenhältigen Farbstoffes bildet nach Giacosa einen normalen Bestandtheil des Harnes vom Menschen, auch von Hund und Kaninchen. Das Chromogen lässt sich aus Harn durch Amylalkohol ausschütteln und durch Bleiessig grösstentheils ausfällen. Der Farbstoff wird erhalten, wenn man den mit Bleizucker ausgefällten, durch Schwefelwasserstoff entbleiten, durch Erhitzen von letzterem befreiten und wieder abgekühlten Harn mit 0·8 Volum Salzsäure von 1·19 spec. Gew. versetzt, nach einigen Minuten das Gemisch, welches eine Rosafärbung angenommen, mit dem gleichen Volum Amylalkohol ausschüttelt, nach spätestens einer Stunde das Amylalkoholextract abtrennt, mit Wasser auswäscht, den Amylalkohol verjagt, den Rückstand mit lauwarmem Wasser und mit verdünntem Ammoniak wäscht, trocknet, mit absolutem Aether aufnimmt, den Aether verdunstet, den Rückstand wie oben wäscht, trocknet und wenn nöthig, diese Operationen wiederholt. So erhält man den Farbstoff als eine braune, bei 100—120° C. schmelzende Masse. Die Lösungen desselben zeigen keinen Absorptionsstreifen. Die Lösungen in Aether und Chloroform besitzen eine grüne Fluorescenz, während die amylalkoholische Lösung nur schwach, die äthylalkoholische gar nicht fluorescirt. Der Farbstoff hinterlässt 0·45% Asche, die beinahe ganz aus Eisen besteht.



§. 29. Oxalsäure, $C_2H_2O_4$, $\begin{matrix} COOH \\ | \\ COOH. \end{matrix}$

Die Oxalsäure ist in sehr geringen Mengen (0·02 Grm. in 24 Stunden, Fürbringer) ein physiologischer Bestandtheil des Harnes; in Form des Calciumoxalates findet sie sich im Sedimente des alkalischen Harnes, häufig auch in dem des saueren Harnes, ferner als ausschliesslicher oder begleitender Bestandtheil von Harnsteinen. Bezüglich der Abstammung der im Harn zur Ausfuhr gelangenden Oxalsäure wissen wir, dass ein Theil derselben von der mit der Nahrung eingeführten Oxalsäure herstammt. Durch oxalsäurereiche Pflanzennahrung — Sauerampfer, Paradeisäpfel, Radix Rhei u. s. w. — wird die Oxalsäureeinfuhr erheblich gesteigert. Andererseits ergeben die Versuche von P. Marfori[2]), dass dem Organismus eingeführte Oxalsäure zum grössten Theile zu Kohlensäure oxydirt wird, sowohl im Harne, wie auch in den Excrementen wurde nur eine kleine Menge der eingenommenen Oxalsäure wieder gefunden. Das Vorkommen der Oxalsäure im Harn auch bei reiner Fleischnahrung führt zur Annahme, dass Oxalsäure im Organismus aus allen organischen Nährstoffen entstehen kann, indem die Oxydation kohlenstoffhältiger Molekulargruppen derselben

[1]) Piero Giacosa, Annal. di chim. e di farmac. Ser. IV, Bd. III. Ber. der deutsch. chem. Gesellsch. 1887, Referate, pag. 393.

[2]) Annal. di chim. e di farmac. 1890, pag. 250.

nieht bis zur Bildung der Kohlensäure vor sich geht, sondern bei einer Vorstufe derselben, der Oxalsäure stehen bleibt. In diesem Sinne stellt die im Organismus aus organischen Nährstoffen entstandene Oxalsäure ein Product der unvollkommenen Oxydation derselben dar und es werden jene Formen der gesteigerten Oxalsäureausscheidung verständlich, welche bei Individuen vorkommen die bei reichlicher Nahrung und gleichzeitiger geringen Muskelarbeit, im Harn neben grösseren Mengen von Harnsäure zugleich grosse Mengen von Oxalsäure ausscheiden. Das Vorkommen einer gesteigerten Oxalsäureausscheidung als Vorläufer der Zuckerharnruhr, sowie als Begleiterscheinung derselben, auch das öfter beobachtete Vieariiren einer vermehrten Ausscheidung der Oxalsäure mit dem Diabetes mellitus weisen darauf hin, dass beide Ausscheidungsanomalien durch gleiche oder ähnliche Störungen der chemischen Vorgänge im Organismus bewirkt werden können. Auch im Harne Icterischer kommen grössere Mengen Oxalsäure vor (Schultzen, Fürbringer). Ob die Harnsäure oder etwa die Oxalursäure als Vorstufe der im Harn auftretenden Oxalsäure zu gelten hat, ist noch nicht entschieden.

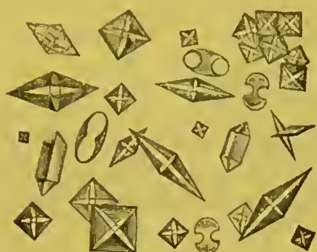
Nach Foulerton (Lancet. 1890, pag. 709) sollen bei Hämaturie und Hämoglobinurie stets grosse Mengen von Calciumoxalat im Harne vorkommen; es sei anzunehmen, dass entweder die Krystalle von oxalsaurem Kalk die Nierengefässe verletzen, oder dass das im Blut gelöste Oxalat eine Dissolution der Blutkörperchen bewirke.

Als Oxalurie, Oxalsäurediathese, bezeichnen mehrere Autoren (Begbie, Cantani) eine mit vermehrter Oxalsäureausscheidung einhergehende Stoffwechselanomalie, deren auffallendste Symptome die folgenden sind: Verdauungsstörungen, manchmal auch Abmagerung, nervöse Reizbarkeit, Angstgefühle, Schmerzen in dem Rücken und in den Lenden und schliesslich ein febriler Zustand, mit Lebhaftigkeit des Pulses und Trockenheit der Haut. Ob in diesen Fällen die vermehrte Oxalsäureausscheidung nur ein Symptom einer Stoffwechselanomalie, z. B. des retardirten Stoffwechsels nach Beneke darstellt, oder ob die Oxalsäure in grösseren Mengen im Organismus entstanden durch ihre irritirende Wirkung auf die Centren des Gefäss- und Nervensystems, die obige Symptomengruppe hervorzurufen im Stande ist, müssen weitere Beobachtungen feststellen. Dass die vermehrte Bildung von Oxalsäure im Organismus die Entstehung von Concrementen aus Calciumoxalat begünstigt, ist selbstverständlich. (S. auch „die Harnconcremente.")

Nachweis und Bestimmung der Oxalsäure.

1. Das nach längerem Stehen des saueren Harnes als Sediment sich abscheidende Calciumoxalat erscheint unter dem Mikroskope in Form kleiner durchsichtiger, glänzender, stark lichtbrechender, scharfkantiger Quadratoctaeder, welche eine Aehnlichkeit mit Briefcouverts darbieten (Fig. 18). Seltener erscheint das Calciumoxalat in

sphäroidalen Formen, man erhält den Eindruck einer Scheibe mit concentrischer Zeichnung, oder den der Bisquitform. Hierher gehört auch die Sanduhrform, welche Beneke angibt.


Fig. 18.
Oxalsauerer Kalk.

Eine Verwechslung wäre für Ungeübte mit Krystallen von phosphorsaurem Magnesiaammon möglich. Letztere Verbindung löst sich jedoch leicht in Essigsäure, während der oxalsaure Kalk darin unlöslich ist.

Da die Abscheidung des oxalsauren Kalkes als Sediment im Harn hauptsächlich von der Reaction desselben abhängt, darf die Menge des im Sediment erscheinenden oxalsauren Kalkes keineswegs als Mass für den Gehalt des Harnes an Oxalaten gelten; nur bei annähernd neutraler Reaction des Harnes erscheint der grösste Theil des im Harn vorhandenen Calciumoxalates auch im Sedimente.

2. Neubauer empfahl folgende Methode zur gänzlichen Abscheidung der Oxalsäure aus dem Harn, beziehungsweise für deren Bestimmung: Man versetzt 5—600 Ccm. des zu prüfenden Harnes mit Chlorcalciumlösung, übersättigt mit Ammon und löst den entstandenen Niederschlag in Essigsäure, wobei man einen Ueberschuss möglichst vermeidet. Nach 24 Stunden bringt man den Niederschlag, der sich nun abgeschieden hat und welcher meistens auch Harnsäure enthält, auf ein kleines Filter, wäscht mit Wasser und übergiesst ihn darauf mit einigen Tropfen Salzsäure. Etwa vorhandenes Calciumoxalat löst sich auf, die Harnsäure bleibt auf dem Filter zurück. Das Filtrat verdünnt man in einem Proberöhrchen mit 15 Ccm. Wasser und überschichtet es vorsichtig mit sehr verdünntem Ammon in genügender Menge. In der Ruhe mischen sich die Flüssigkeiten allmälig und nach 24 Stunden wird alles vorhandene Calciumoxalat am Boden des Gefässes angesammelt sein.

Zur Bestimmung bringt man den nach der eben geschilderten Weise abgeschiedenen oxalsaueren Kalk nach 24stündigem Stehen auf ein kleines Filter von bekanntem Aschengehalt, wäscht aus, trocknet und wägt den oxalsaueren Kalk nach dem Glühen als Aetzkalk, die gefundene Menge desselben gibt, mit 1·6074 multiplicirt, die entsprechende Menge Oxalsäure.

Nach den von Fürbringer ausgeführten Controlbestimmungen entgeht jedoch bei der eben geschilderten Methode bis 25% der Oxalsäure der Bestimmung, indem ein Theil des Calciumoxalates in Lösung bleibt.

Vollkommen abgeschieden wird die Oxalsäure nach dem folgenden von Schultzen angegebenen Verfahren, welches, da hierbei auch schwefelsauerer Kalk mitgefällt wird, für eine Bestimmung durch Wägung nicht geeignet ist, hingegen genaue Resultate gibt, wenn man die Oxalsäurebestimmung in der angesäuerten Lösung durch Titriren mittelst Chamäleon ausführt.

Man versetzt den frisch entleerten, mit Ammoniak alkalisch gemachten Harn mit etwas mehr Chlorcalcium als zur vollständigen Fällung der Phosphorsäure erforderlich ist und verdampft auf ein kleines Volumen. Nach Zusatz von starkem Weingeist wird nach 12 Stunden filtrirt, mit Weingeist völlig ausgewaschen und durch die Behandlung mit Aether eine Spur von Fett entfernt. Der aus schwefelsaueren und harnsaueren Alkalien, phosphorsauerem und oxalsauerem Kalk bestehende Rückstand wird erst mit Wasser, dann mit verdünnter Essigsäure ausgezogen, der oxalsauere Kalk mit verdünnter Schwefelsäure umgesetzt und mit Chamäleon bestimmt.

Berechnung. Ist der Wirkungswerth des Chamäleons direct mit Oxalsäure bestimmt worden, so ergibt sich aus der Menge der verbrauchten Cubikcentimeter Chamäleonlösung multiplicirt mit dem Wirkungswerthe eines Cubikcentimeters direct die gefundene Menge von Oxalsäure. Für eine auf Eisen gestellte Chamäleonlösung dient der Ansatz: 56 Gewichtstheile Eisen = 63 Gewichtstheile krystallisirte Oxalsäure.

§. 30. Bernsteinsäure, $C_4H_6O_4$.

Die Bernsteinsäure, Aethylendicarbonsäure, $C_2H_4<{COOH \atop COOH}$, bildet nach Meissner und Shepard einen normalen Bestandtheil des Harnes. Innerlich genommen geht sie unverändert in den Harn über. Nach Neubauer dürfte die in den gegohrenen Getränken in geringen Mengen vorkommende Bernsteinsäure die Quelle für das Auftreten dieser Säure im Harne bilden. Ueberhaupt ist das Auftreten der Bernsteinsäure in erster Linie von der eingenommenen Nahrung abhängig. Sie erscheint in grösserer Menge bei ausschliesslicher Fleisch- und Fettnahrung, und nimmt bis zum gänzlichen Verschwinden bei Pflanzenkost und ungenügender Nahrung ab. Nach reichlichem Genuss von Spargel wurden erhebliche Mengen von Bernsteinsäure neben Ammoniak im Harne als Producte der Zersetzung des Asparagins gefunden.

Ueber das Verhalten der Bernsteinsäure während Krankheiten liegen bis jetzt keine Untersuchungen vor. Sie wurde in dem Inhalte von Echinococcuscysten der Leber und in der Hydrocelefüssigkeit nachgewiesen.

Zur Darstellung der Bernsteinsäure aus dem Harne kann man den Niederschlag benützen, welcher beim Aufsuchen der Hippursäure im Harne (pag. 95) durch die Fällung mit absolutem Alkohol entsteht. Mit diesem Niederschlage fällt neben Chloriden, harnsaueren Salzen, Kreatinin etc. auch bernsteinsaueres Natron heraus. Man bringt diesen Niederschlag auf das Filter, presst ihn gut aus, löst in Wasser und dampft zur Krystallisation ein, wobei etwa früher herausfallendes harnsaueres Natron vorher durch Filtration entfernt werden muss. Lässt man einen Tropfen der Lösung unter dem Mikroskope krystallisiren, so scheidet sich das bernsteinsauere Natron in lanzettförmigen Blättchen, zuweilen zu Büscheln oder zu strahlig-kugeligen Massen vereinigt aus. Zur Gewinnung der Säure aus dem Natronsalz setzt man zur Lösung des Niederschlages in heissem Wasser, Salzsäure hinzu und extrahirt die vorhandene Bernsteinsäure durch Schütteln mit Aether. Aus der braunen Masse, welche nach dem Abdestilliren des Aethers zurückbleibt, krystallisirt die Bernsteinsäure schwierig. Um sie zu reinigen, wendet Neubauer die Salpetersäure an, welche bekanntlich Bernsteinsäure nicht angreift. Der mit Wasser verdünnte Aetherextract wird zu diesem Zwecke zum Kochen erhitzt und während des Siedens tropfenweise so lange reine Salpetersäure hinzugesetzt, bis die Flüssigkeit nur noch gelb gefärbt ist. Aus der durch Abdampfen concentrirten Lösung krystallisirt die Bernsteinsäure leicht heraus.

Zur Erkennung der Bernsteinsäure dienen folgende Reactionen:

Die Bernsteinsäure schmilzt bei 175—180° C.; wird sie rasch weiter erhitzt, so sublimirt sie unzersetzt. Ihre Dämpfe erregen Kratzen im Schlunde. In

einer Auflösung der Bernsteinsäure bewirkt Eisenchlorid einen bräunlich blassrothen Niederschlag von bernsteinsauerem Eisenoxyd, soll die Fällung vollständig sein, muss die freie Säure mit NH_3 neutralisirt werden. Bleizucker erzeugt mit Bernsteinsäure einen weissen, in überschüssiger Bernsteinsäure, Bleizuckerlösung und in Essigsäure löslichen Niederschlag von bernsteinsauerem Bleioxyd.

§. 31. Milchsäuren, $C_3 H_6 O_3$ (Oxypropionsäuren).

Theoretisch sind zwei isomere Milchsäuren, nämlich die α-Oxypropionsäure, Aethylidenmilchsäure, $CH_3 . CH . OH . COOH$, und die β-Oxypropionsäure, Aethylenmilchsäure, $CH_2 . OH . CH_2 . COOH$, möglich. Jedoch durch stereochemische Isomerie bildet sich eine optisch inactive Aethylidenmilchsäure, auch Gährungsmilchsäure genannt, und eine optisch active Aethylidenmilchsäure, welche letztere auch den Namen Fleisch- oder Paramilchsäure führt.

Während die Gährungsmilchsäure im Harn nur im gährenden diabetischen Harn vorkommen soll, ist die nach rechts drehende Fleischmilchsäure im Harn nach starken Muskelanstrengungen, nach Phosphorvergiftung, bei acuter Leberatrophie, bei der Osteomalacie und bei Trichinose aufgefunden worden. Im normalen Harn fand Heuss selbst nach Verarbeitung von 5 Liter Harn keine Milchsäure, ebenso war bei Osteomalacie dieselbe in Uebereinstimmung mit anderen neueren Autoren nicht nachweisbar. Nach Trasaburo Araki[1]) gehen bei ungenügender Sauerstoffzufuhr zu den lebenden Organen Milchsäure und Glycose aus den Organen in das Blut und von da in den Harn über.

Sämmtliche Milchsäuren sind syrupöse Flüssigkeiten, leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aether. Die Gährungsmilschsäure und die Fleischmilchsäure gehen bei der Destillation mit Wasserdämpfen, wenn die Temperatur nur einige Grade über 100° C. steigt, spurweise in das Destillat über. Bei weiterem vorsichtigen Erhitzen bis 135° C. sind beide unzersetzt destillirbar.

Die Gährungsmilchsäure unterscheidet sich von der Fleischmilchsäure durch das optische Verhalten, überdies durch den Krystallwassergehalt und durch die Löslichkeit ihres Zink- und Kalksalzes. Da dem Untersucher zumeist nur geringe Mengen der fraglichen Säuren aus dem Harn zu Gebote stehen, so dient zumeist das letztere Verhalten zum Nachweis derselben.

Es krystallisirt das gährungsmilchsauere Zink, $(C_3H_5O_3)Zn +$ $+ 3 H_2 O$, mit 3 Molekülen Krystallwasser, und bedarf zur Lösung 60 Th. kalten und nur 6 Th. kochenden Wassers, in Alkohol ist es fast ganz unlöslich, während das fleischmilchsauere Zink, $(C_3H_5O_3) Zn +$ $+ 2 H_2 O$, nur 2 Moleküle Krystallwasser aufnimmt, aber schon in

---

[1]) Trasaburo Araki, Ueber die Bildung von Milchsäure und Glycose im Organismus bei Sauerstoffmangel. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XV., pag. 334.

18·5 Th. Wasser von 14—15° löslich ist. Die freie Fleischmilchsäure zeigt in Lösung eine geringe Rechtsdrehung zur Polarisationsebene, während die fleischmilchsaueren Salze nach links drehen.

Das fleischmilchsauere Zink ist vollkommen amorph. Da es sich schon bei 100° unter Gelbfärbung etwas zersetzt, kann es nur im Vacuum getrocknet werden. Es bildet dabei eine gummiartige Masse, welche beim Eintritt vollständiger Entwässerung trübe wird. Die Zusammensetzung entspricht dann der Formel $(C_3 H_5 O_3)_2 Zn$.

Der gährungsmilchsauere Kalk, $(C_3H_5O_3)_2 Ca + 5 H_2O$, krystallisirt in rundlichen Aggregaten kleiner dünner Nadeln, welche sich in $9^1/_3$ Th. kalten Wassers und auch in Weingeist lösen.

Der gährungsmilchsauere Kalk enthält 29·22%, der fleischmilchsauere Kalk dagegen 24·83% Krystallwasser.

Zum Nachweis der Milchsäure aus dem Harn verfährt man nach Schultzen und Riess in folgender Weise: Der im Wasserbade stark concentrirte Harn wird mit 95% Alkohol vollständig ausgefällt, die alkoholische Lösung vom Niederschlag, nach 24stündigem Stehen abgegossen, zum Syrup verdunstet, mit verdünnter Schwefelsäure (nach Drechsel besser mit Phosphorsäure) angesäuert und so lange mit Aether geschüttelt, bis dieser noch etwas aufnimmt. Den nach dem Abdestilliren des Aethers bleibenden Rückstand löst man in Wasser, filtrirt, fällt mit Bleizuckerlösung und behandelt das Filtrat mit Schwefelwasserstoff. Nachdem aus dem Filtrate auf dem Wasserbade die Essigsäure verjagt ist, wird die Flüssigkeit mit kohlensauerem Baryt gesättigt und filtrirt, und aus dem Filtrate der milchsauere Baryt mit absolutem Alkohol gefällt. Dieser scheidet sich bei anhaltender Digestion mit absolutem Alkohol bald als körnig-krystallinisches Pulver aus, dessen wässerige Lösung zur Darstellung des milchsaueren Zinks genau mit schwefelsauerem Zink ausgefällt werden kann. Aus dem Filtrate krystallisirt das Zinksalz der betreffenden Milchsäure.

Bei sehr geringen Mengen beobachtet man die Krystallisation unter dem Mikroskope auf dem Objectträger, wo die Zinkverbindung in Form beiderseits abgestumpfter Keile, welche mit ihrem verjüngten Ende gegen das Centrum convergiren, allmälig aus dem Tropfen auskrystallisirt. Stehen grössere Mengen zu Gebote, so prüft man den Wassergehalt der Krystalle, deren physikalische Eigenschaften und schliesslich deren Zinkgehalt.

§. 32. Flüchtige Fettsäuren.

Im normalen Harne des Menschen und in dem des Hundes und der Pflanzenfresser, sind bis jetzt die flüchtigen Fettsäuren mit 1—4 Atom Kohlenstoff, also Ameisen-, Essig-, Propion- und Buttersäure nachgewiesen worden. Valeriansäure fand Frerich's im Harne bei Typhus, Variola und acuter Leberatrophie, möglicherweise als Zersetzungsproduct des gleichzeitig vorhanden gewesenen Leucins. Nach v. Jaksch[1])

[1]) Zeitschr. f. phys. Chemie. X, pag. 536.

enthält der normale Harn nur Spuren von Ameisensäure, Essigsäure und Buttersäure, hingegen erhält man durch Behandeln des Harnes mit oxydirenden Substanzen (Chromsäure) weit grössere Mengen Fettsäuren, die vorwiegend ebenfalls aus Ameisen- und Essigsäure bestehen, denen jedoch auch Propionsäure beigemengt ist. Die Ausscheidung der Fettsäuren im Harn, welche v. Jaksch als Lipaeidurie bezeichnet, fand dieser gesteigert bei fieberhaften Krankheiten, noch mehr bei Leberaffectionen, welche mit Zerstörung des Lebergewebes einhergingen. Auch aus den Harnen von Fieber- und Leberkranken erhält man nach Entfernung der flüchtigen Fettsäuren durch Einwirkung oxydirender Substanzen neuerdings Fettsäuren, doch ist die Menge derselben nicht grösser als die der unter gleichen Verhältnissen aus normalem Harn gewonnenen (0·9—1·5 Grm. fettsaure Salze in 24 Stunden), woraus v. Jaksch schliesst, dass die Substanz, welche bei der Oxydation die Fettsäuren liefert, im normalen, sowie im pathologischen Harn in gleicher Menge vorhanden ist. Die febrile Lipacidurie ist v. Jaksch geneigt, mit dem Aceton in Zusammenhang zu bringen, welches bei verschiedenen pathologischen Vorgängen, namentlich auch beim Fieber im Organismus aus Eiweiss in vermehrter Menge abgespalten wird. v. Rokitansky[1]), der die Fettsäuren aus dem Harn nach einer von Loebisch angegebenen Methode abschied, fand im normalen 24stündigen Harn Erwachsener im Durchschnitt 0·0545 Grm. Fettsäuren, im Harn eines fiebernden Pneumonikers 0·5 Grm. Fettsäuren; dieselben bestanden beide Male zumeist aus Essigsäure. Bezüglich des Ursprunges dieser, bemerkt v. Rokitansky, der also ebenfalls eine Steigerung der Fettsäureausscheidung im Fieber beobachtete, dass die Essigsäure des Harnes auch als Zerfallsproduct der Kohlenhydrate angesehen werden könne. Harne von Individuen, welche vorzugsweise Mehlspeisen genossen hatten, lieferten 0·4 Grm. Fettsäuren pro Tag, vorzugsweise aus Buttersäure und Essigsäure bestehend; auch ist während des Fiebers durch längeres Liegenbleiben der Darmcontenta Gelegenheit zur vermehrten Resorption der Fettsäuren geboten. Schon früher zeigte Schotten[2]), dass bei Verfütterung von Essigsäure und Ameisensäure diese zum Theile im Harn wieder erscheinen. Sicher ist übrigens, dass im Körper weit grössere Mengen flüchtiger Fettsäuren entstehen, als im Harn und in den Fäces ausgeschieden werden. Eine Vermehrung der flüchtigen Fettsäuren ist überdies in den meisten Fällen von Leukämie und in einzelnen Fällen von Diabetes (s. auch Oxybuttersäure) constatirt. In einem solchen Falle fand v. Jaksch grössere Mengen Propionsäure. Sal-

[1]) Ueber das Verhalten der flüchtigen Fettsäuren im Harn des gesunden und kranken Menschen. Wiener med. Jahrbücher. 1887.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie. VII.

kowski[1]) beobachtete im gefaulten ammoniakalischen Harn eine mit der Dauer der Fäulniss zunehmende bedeutende Steigerung der flüchtigen Fettsäuren zur Hälfte aus Essigsäure, der Rest aus Propionsäure und Buttersäure bestehend. Diese Säuren sollen aus den im Harn nie fehlenden Kohlehydraten stammen, doch ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, dass auch andere Harnbestandtheile bei der ammoniakalischen Gährung flüchtige Fettsäuren liefern.

Die vollkommene Abscheidung der flüchtigen Fettsäuren aus dem Harne wird durch Destillation unter Einleitung von Wasserdampf nach dem Ansäuern des Harnes mit Schwefelsäure oder Phosphorsäure ausgeführt. Da durch das Erhitzen mit Mineralsäuren der Harnstoff in kohlensaures Ammon umgewandelt und ein Theil der Säure daher durch Ammoniak gebunden wird, so muss man den Harn mit so viel Säure versetzen, dass alles möglicherweise aus dem Harnstoff entstehende Ammoniak gesättigt werden kann und noch dazu ein Ueberschuss an freier Säure vorhanden ist; dazu sind für 100 Ccm. Harn 10 Ccm. Phosphorsäure von 1·275 Dichte oder 8·5 Grm. englische Schwefelsäure erforderlich. Man destillirt in dieser Weise grössere Harnmengen, zum Mindesten ein Tagesquantum aus einem grossen Kolben so lange, als das Destillat noch sauer reagirt. Destillirt man ohne Anwendung eines Stromes von Wasserdampf, so darf man die Destillation nicht so weit fortsetzen, dass durch die zu grosse Concentration der Flüssigkeit Salzsäure überdestillirt, von welcher bei grossen Mengen Wasser nichts übergeht. Der Harn soll für die Bestimmung der flüchtigen Fettsäuren möglichst frisch bearbeitet werden, da bei der Fäulniss desselben, wie oben erwähnt, neuerdings flüchtige Fettsäuren entstehen.

Das erhaltene Destillat wird mit kohlensauerem Natron neutralisirt, zur Trockene verdampft und hierauf der Salzrückstand in der Wärme wiederholt mit absolutem Alkohol ausgezogen, wobei das meiste, beim Neutralisiren etwa entstandene Kochsalz zurückbleibt und fettsaueres Natron, ferner stets benzoësaures Natron und Spuren Parakresol in Lösung gehen. Um die Benzoësäure zu entfernen, wird die auf 0° C. abgekühlte, möglichst concentrirte wässerige Lösung des Salzes mit Schwefelsäure versetzt, vom in der Kälte abgeschiedenen Niederschlage abfiltrirt, mit Eiswasser gewaschen, die Flüssigkeit in der Kälte stehen gelassen und wenn nöthig abermals filtrirt. Es wird dann bei gewöhnlicher Temperatur wieder mit kohlensauerem Natron neutralisirt und die Flüssigkeit zur Entfernung des Parakresols mit Aether ausgeschüttelt. Man befreit hierauf die Salzlösung durch Erwärmen vom Aether und destillirt nach Zusatz von Phosphorsäure wieder.

In dem diesmal erhaltenen Destillate kann man, nachdem man sich überzeugt hat, dass es frei von Phosphorsäure ist, die Gesammtmenge der flüchtigen Fettsäuren durch Titration mit $^1/_{10}$ normaler Natronlauge in einem gemessenen Theile des gut gemischten ab-

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie. XIII.

gemessenen Destillates bestimmen. 1 Ccm. $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge entspricht 6 Mgrm. Essigsäure.

Will man sich von der Qualität der erhaltenen flüchtigen Fettsäuren überzeugen, so wendet man folgendes Verfahren an, welches in einem gemessenen Theile des gesammten gemischten und abgemessenen Destillates auch zur quantitativen Bestimmung benützt werden kann.

Man prüft zuerst das Destillat mit Silbernitrat oder Quecksilberoxyd, tritt Reduction ein, so ist Ameisensäure zugegen. Ist dies der Fall, so wird man das Destillat zur Entfernung der Ameisensäure so lange mit Quecksilberoxyd kochen, bis dasselbe nicht mehr reducirt wird; hierauf wird die Flüssigkeit mit kohlensauerem Natron gesättigt, filtrirt, verdunstet und zum Krystallisiren hingestellt. Ist Essigsäure vorhanden, so resultirt bald eine Krystallisation von essigsauerem Natron.

Wäre keine Ameisensäure vorhanden gewesen, dann prüft man, nachdem man das sauere Destillat vorsichtig mit kohlensauerem Natron abgestumpft hat, mit einigen Tropfen Eisenchlorid; eine blutrothe Färbung der Lösung deutet auf Essigsäure.

Nachdem die Essigsäure als essigsaueres Natron auskrystallisirt ist, wird von der Mutterlauge getrennt und diese neuerdings mit Phosphorsäure angesäuert der Destillation unterworfen. Im nun erhaltenen Destillate wird die Trennung der etwa vorhandenen Propionsäure, Buttersäure und Valeriansäure durch die verschiedene Löslichkeit der Barytsalze derselben ermöglicht. Zu dem Behufe versetzt man das Destillat mit Barytwasser im Ueberschuss, leitet Kohlensäure bis zur neutralen Reaction ein, verdunstet auf dem Wasserbade zur Trockene, behandelt den Rückstand mit warmem Wasser, filtrirt vom kohlensauren Baryt ab, verdunstet die Flüssigkeit auf ein kleines Volumen und lässt zur Krystallisation stehen. Bildet sich eine Krystallkruste, so wird von derselben abgegossen und der Rest auf dem Wasserbade bis zur etwaigen Bildung einer neuen Kruste verdunstet. Am löslichsten ist der propionsauere Baryt, am wenigsten löst sich das buttersauere Salz. Die Analyse des erhaltenen Barytsalzes gibt dann, sobald nur eines der genannten Salze vorhanden ist, Auskunft über die Natur der an demselben gebundenen Säure. Sind mehrere Säuren und in hinreichender Menge vorhanden, so erhält man durch fractionirte Krystallisation ihrer Salze (mehrfaches Abgiessen der restirenden Lösung von den gebildeten Krystallen, wie eben geschildert wurde) eine ziemlich gute Trennung derselben. Sind, wie dies meistens der Fall ist, nur geringe Mengen der Säuren vorhanden, dann erhält man meistens Gemische der entsprechenden Barytsalze: doch kann auch hier die Barytbestimmung werthvolle Fingerzeige über die Zusammensetzung der fraglichen Substanz geben.

Um vorkommenden Falles Essigsäure von Propionsäure zu trennen, kann man die Thatsache verwerthen, dass das Natriumsalz der Propionsäure in absolutem Alkohol leichter löslich ist, als das Natriumsalz der Essigsäure. Man verwandelt das bezügliche Destillat in trockenes Natriumsalz und digerirt mit einer zur Lösung unzureichenden Menge absoluten Alkohols in der Sonnenwärme, bis sich eine grössere Menge des Salzes gelöst hat.

§. 33. Glycerinphosphorsäure, $C_3H_5.(OH)_2.O.PO.(OH)_2$.

Die Glycerinphosphorsäure findet sich nach Sotnischewsky in geringen Mengen im normalen Harn. Dieselbe wurde schon früher von Hoppe-Seyler im Urin, im Eiter, ferner bei Leukämie nachgewiesen, und erscheint höchst wahrscheinlich als Spaltungsproduct des Lecithins auch im Blute, in den Muskeln und im Eidotter.

Die Glycerinphosphorsäure bildet eine syrupöse Flüssigkeit und zerfällt beim Kochen mit Wasser, Säuren und Alkalien allmälig in Glycerin und Phosphorsäure. Kalk- und Barytsalz derselben sind leicht löslich in Wasser, unlöslich

in absolutem Alkohol. Durch essigsaueres Blei wird die Glycerinphosphorsäure aus ihren Lösungen vollständig ausgefällt.

Zum Nachweis der Glycerinphosphorsäure im Harn wird eine grössere Harnmenge (10 Liter) zur Entfernung der Phosphorsäure mit Kalkmilch alkalisch gemacht, darauf mit Chlorcalcium ausgefällt und abfiltrirt, das Filtrat auf dem Wasserbade möglichst eingedampft. Der Rückstand wird mit Alkohol extrahirt und die ungelöst gebliebene Masse in einer geringen Menge Wasser gelöst. Um die möglicherweise in der Lösung noch vorhandenen Reste von Phosphorsäure zu entfernen, wird sie mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Magnesiamischung versetzt, gut umgerührt und einige Zeit stehen gelassen. Nun wird die Flüssigkeit abfiltrirt, mit verdünnter Schwefelsäure stark angesäuert und einige Zeit gekocht — wobei die Glycerinphosphorsäure in ihre beiden Componenten zerlegt wird. Nach dem Abkühlen wird die Flüssigkeit mit überschüssigem Ammoniak und mit etwas Magnesiamischung versetzt — es bilden sich die charakteristische Krystalle von phosphorsauerer Ammonmagnesia. Die hiervon abfiltrirte Flüssigkeit wird auf dem Wasserbade verdunstet, mit absolutem Alkohol extrahirt, und der Rückstand des alkoholischen Extractes mit folgenden Reactionen auf Glycerin geprüft:

a) Bei der trockenen Destillation von Glycerin mit sauerem schwefelsauerem Kali, entwickeln sich zum Thränen reizende Dämpfe von eigenthümlichem starken Geruch, von Acrolein herrührend.

b) Reibt man Glycerin mit feingepulvertem Borax zu einem dicklichen Brei und bringt diesen auf einem Platinöhr in die Bunsen'sche Flamme, so wird diese grün gefärbt.

§. 34. Schwefelhältige organische Verbindungen.

Ausser schwefelsaueren Alkalien und Aetherschwefelsäuren, in welchen beiden der Schwefel in Form der Schwefelsäure enthalten ist, enthält der Harn noch andere Schwefelverbindungen, in denen der Schwefel an Kohlenstoff gebunden auftritt. Salkowski bezeichnet den in ersterer Form im Harn enthaltenen Schwefel als „saueren“, den der organischen Schwefelverbindungen als „neutralen“, auch unoxydirten Schwefel. Von der Gegenwart, beziehungsweise der Menge dieser beiden Verbindungsformen des Schwefels im Harn, überzeugt man sich, wenn man zunächst die in einer bestimmten Harnmenge als schwefelsaueres Salz und Aetherschwefelsäure vorhandene Schwefelsäure als Bariumsulfat bestimmt (pag. 156), und wenn man hierauf in der gleichen Menge desselben Harnes den Verdampfungsrückstand mit Soda und Salpeter glüht und die in der Schmelze nunmehr vorhandene Schwefelsäure wiederum in Form von Bariumsulfat wägt. Dabei resultirt im zweiten Falle immer eine grössere Menge Schwefelsäure wie im ersteren Falle. Der Unterschied der beiden Bestimmungen zeigt uns die Menge des neutralen Schwefels an.

Salkowski fand in einer Versuchsreihe das Verhältniss des saueren zum neutralen Schwefel = 5·1 : 1, doch ist auf dieses Verhältniss der Ernährungszustand, sowie die Art der Ernährung des Individuums von Einfluss. Lépine fand im Verein mit Guerin bei Behinderung des Gallenabflusses durch Verlegung des Ductus choledochus, durch Carcinom, bei Gallensteinkolik, bei chronischem Icterus, den neutralen Schwefel bis

auf 25—40% des Gesammtschwefels (gegenüber normal 20%) erhöht. (S. auch pag. 153.)

Auch die Eigenschaft des Harnes vom Menschen, Pferd und Hund, dass er mit Zink und Salzsäure versetzt Schwefelwasserstoff entwickelt, rührt von den im Harn vorkommenden organischen Schwefelverbindungen her. Nach Gscheidlen sollte die im Harn stets vorkommende Rhodanwasserstoff- oder Sulfocyanwasserstoffsäure HSCN, welche bei der Behandlung mit Zink und Salzsäure unter Abgabe von Schwefelwasserstoff zerfällt, die einzige Verbindung sein, welche den „neutralen“ Schwefel liefert; jedoch auch nach der Zersetzung der Rhodanwasserstoffsäure lässt sich im Harn „neutraler“ Schwefel noch nachweisen, wenn man die Schwefelsäure ausfällt und den eingedampften Rückstand mit Soda und Salpeter schmilzt. Die Natur dieses schwefelhältigen organischen Körpers ist bis nun unbekannt, vielleicht ist er mit dem Cystin verwandt, zum Theil kommen auch proteinartige Körper in Betracht.

1. Die im Harne normal vorkommende Rhodanwasserstoffsäure ist eine farblose, ölige, sauer reagirende Flüssigkeit, welche bei niederer Temperatur krystallisirt und mit Wasserdämpfen unzersetzt überdestillirt; die meisten Salze derselben sind in Wasser löslich, die Alkali- und Erdalkalisalze auch in Alkohol.

2. In den Lösungen der Rhodansalze erzeugen Lösungen von Eisenoxydsalzen oder von Eisenchlorid eine intensiv blutrothe Färbung, aber keinen Niederschlag. Bei sehr grosser Verdünnung ist die Farbe rothgelb. Die blutrothe Färbung verschwindet nicht bei Zusatz von Salzsäure. (Unterscheidung von der Färbung, welche essigsauere Salze mit Eisenoxydsalzen hervorbringen.)

3. Salpetersaueres Silberoxyd gibt in Lösungen der Rhodansalze einen weissen käsigen Niederschlag von Schwefelcyansilber, der in verdünnter kalter Salpetersäure nicht löslich ist. Essigsaueres Bleioxyd bringt in den Lösungen der Schwefelcyansalze einen weissen voluminösen Niederschlag von Schwefelcyanblei hervor, der nach längerer Zeit krystallinisch wird. Unmittelbar nach der Fällung löst sich der Niederschlag beim Erhitzen leicht in der überstehenden Flüssigkeit, schwer und unvollständig, wenn er schon krystallinisch geworden ist.

Nachweis. Nach Gscheidlen gibt der menschliche Harn nach dem Ansäuern mit Salzsäure, mit Eisenchlorid versetzt, eine röthliche Färbung, dieselbe ist noch deutlicher, wenn man den Harn mit Barytwasser fällt, verdampft, mit Alkohol extrahirt, eindampft, in Wasser löst und zu der mit Kohle entfärbten Lösung einige Tropfen Eisenchlorid setzt. Diese Färbung ändert sich weder beim Kochen, noch beim Zusatz von Salzsäure. Um aus dem Harne das Schwefelcyanblei darzustellen, versetzt man die obige Lösung des Rhodansalzes mit Kalkmilch, filtrirt, dampft ein und extrahirt mit Alkohol. Man verdampft am Wasserbade und führt wieder in die wässerige Lösung über. Diese Lösung wird nun mit Bleizucker versetzt und schnell filtrirt. Beim Erwärmen des Filtrates auf dem Wasserbade scheidet sich ein gelbliches krystallinisches Pulver aus, welches fast aus reinem Schwefelcyanblei besteht.

J. Munk erhielt, indem er den Harn, auch Alkohol- und Aetherextracte von grösseren Harnmengen, mit Säuren destillirte, ein Schwefelwasserstoff und Blausäure enthaltendes Destillat, also die Zersetzungsproducte des Rhodanwasserstoffes. Dieselben erhält man auch, wenn man die durch essigsaueres Blei oder durch salpetersaueres Silber im Harn hervorgebrachten Niederschläge mit Säuren destillirt.

Der Harn von Hunden enthält unterschwefligsaueres Salz, welches mit Zink und Salzsäure gleichfalls Schwefelwasserstoff entwickelt.

Schwefelwasserstoffgas tritt im menschlichen Körper nur pathologisch auf.

Die quantitative Bestimmung der Rhodanwasserstoffsäure wurde von Gscheidlen nach der colorimetrischen Methode mit Eisenchlorid ausgeführt. Er fand im Liter Menschenharn im Mittel 0·0225 Schwefelcyansäure entsprechend 0·0314 Schwefelcyannatrium. Munk fällte den Harn mit Silberlösung aus und bestimmte in dem ausgewaschenen Niederschlage den Schwefelgehalt nach dem Schmelzen mit Soda und Salpeter als Schwefelsäure. Für den menschlichen Harn ergab sich im Liter durchschnittlich 0·08 Schwefelcyansäure entsprechend 0·11 Rhodannatrium.

J. Bruylants fand die von Gscheidlen gefundenen Werthe um das 10fache und die von Munk um das 40fache zu hoch. Für alle Fälle ist im Rhodanwasserstoff nur höchstens ein Drittel des im Harn vorhandenen neutralen Schwefels enthalten.

Anhang.

In sehr geringen Mengen treten überdies als normale Bestandtheile des Harnes auf:

1. Schleim und Nucleoalbumine, welche neben den im Harne abnorm auftretenden Eiweisskörpern (pag. 196) ihre Darstellung finden.

2. Ungeformte Fermente. Im Harn sind bis nun 3 Arten der Verdauungsfermente, das peptische, das tryptische und das amylolytische Ferment nachgewiesen worden. Das Vorkommen von Lab im Harn ist noch nicht sichergestellt. Grützner[1]) ist geneigt, dieses Vorkommen der Fermente von einer Resorption derselben oder deren Vorfermente aus der Drüse selbst herzuleiten, indem er annimmt, dass die Fermente nach ihrer Benützung höchst wahrscheinlich zerstört werden und nur ein geringer Rest der Resorption anheimfällt, der aber, da die Verdauungsfermente im Körper giftig wirken, baldigst durch den Harn ausgeschieden wird. Uebertritt von Fermenten in die Blutbahn, nach Unterbindung des Ausführungsganges der betreffenden Drüse (bei Kaninchen), oder bei Resorption des ganzen drüsigen Organes, wie sie im übermässigen Hunger (Hungerkünstler) auftritt, führen zur Ausscheidung des Fermentes im Harn. Hierher gehört auch die Pepsinausscheidung im Verlaufe des physiologischen Hungers, etwa der Morgenstunden.

Zum Nachweis des Pepsins, sowie der übrigen Enzyme dient der frische Harn. Der Nachweis wird entweder direct mit dem Harn geführt oder man verwendet das Enzym, welches sich dem Harn (200—500 Ccm.) durch eintägige Digestion mit klein geschnittenem, gekochtem Fibrin bei Zimmertemperatur entziehen lässt. Das Fibrin nimmt nach Grützner nicht nur das Pepsin, sondern auch das diastatische Ferment und das Lab auf. Die Fibrinflocken werden mit Wasser abgespült und dann zu den Versuchen benützt. Wenn die so vorbereitete Fibrinflocke mit 1‰ Salzsäure übergossen bei einer Temperatur von 38—40° C. allmälig in Lösung geht, indem sie durch das anhängende Enzym peptonisirt wird, so ist damit der Nachweis des Pepsins gegeben.

Um den Versuch direct mit dem Harn auszuführen, werden 25 Ccm. desselben mit der 3—4fachen Wassermenge verdünnt, mit Salzsäure bis zu 0·25% Gehalt versetzt, dann eine gekochte Fibrinflocke hineingeworfen und längere Zeit, doch nicht über 24 Stunden, bei einer Temperatur von 40° digerirt. Bei dieser Versuchsanordnung erhält man als äusserstes Product der Verdauung nur Protalbumose.

Unter pathologischen Verhältnissen findet sich die Pepsinausscheidung gesteigert bei Diabetes mellitus, vermindert bei Magencarcinom.

Trypsin ist wegen seiner grossen Empfindlichkeit gegen saueren Harn für gewöhnlich in demselben nicht nachweisbar. Will man es finden, so muss man die Blase vollständig entleeren und nach wenigen Minuten von Neuem Harn entnehmen. Zum Nachweis dient nach Grützner eine mit Magdalaroth gefärbte Fibrinflocke: löst sich etwas Fibrin durch die Wirkung des tryptischen Fermentes auf, so erfolgt Rothfärbung. Bendersky[2]) bezieht die fibrinverdauende

[1]) Deutsche med. Wochenschr. 1891, Nr. 21.
[2]) Virchow's Archiv. Bd. CXXI.

Wirkung des alkalisch gemachten Harnes auf die Wirkung des darin enthaltenen Trypsins.

Ein diastatisches oder amylolytisches Ferment, Béchamp's Nephrozymase, wurde durch Fällen des normalen Harnes mit der 3fachen Menge 90% Alkohol abgeschieden. Der in Wasser lösliche Theil des Niederschlages verwandelte bei Brutofentemperatur Stärke in Zucker. Aehnliche Beobachtungen machten Cohnheim, v. Vintschgau und Cobelli. Die neueren Versuche, dieses Ferment mittelst Fibrinflocke (Grützner) oder feinen Augenschwämmchen (Bendersky) aus dem Harn zu isoliren, ergaben, dass diese Fermentträger mit frischem Stärkekleister bei Brutofentemperatur zusammengebracht, die Stärke wohl so weit verändern, dass Jod keine Reaction mehr mit derselben gibt, dass es jedoch bis zur Bildung eines Zuckers, welcher Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirt oder bei der Gährung Alkohol liefert, dabei nicht zu kommen scheint. Nach Grützner kommt das stets nur in geringer Menge im Harn auftretende diastatische Ferment besonders reichlich im Nachmittagsharn vor; bei Diabetes mellitus und bei Unterbindung des Ausführungsganges der Parotis ist es im Harn vermehrt.

Das Labferment kommt im normalen Harn nur in geringer Menge unter bisher unbekannten Bedingungen vor (Grützner).

3. Eine gechlorte organische Substanz fand Steinauer[1]) constant im normalen Harn. Dieselbe enthält 7—19% der 23stündigen gesammten Chlorausscheidung als gebundenes Chlor. Der Harn wurde der Dialyse unterworfen, und es gelang so, die meisten Harnbestandtheile zu entfernen und zu einer Substanz zu gelangen, welche frei von Chloriden 6·5% organisch gebundenes Chlor enthielt, Fehling'sche Lösung beim Erwärmen reducirte, Kupferoxydul aber in Lösung hielt.

B. Unorganische Verbindungen.

Die unorganischen Verbindungen, welche nach der Veraschung des Harnes zurückbleiben, bestehen mit Ausnahme der aus der Verbrennung der organischen Stoffe verbliebenen Kohlensäure aus Salzsäure, Phosphorsäure und Schwefelsäure, Kalium, Natrium, Calcium, Magnesium und Eisen zu Salzen vereint. Sie gelangen in den Harn theils aus den in der Nahrung vorkommenden anorganischen Salzen, theils aus den beim Zerfall der Gewebe in den Kreislauf gelangenden anorganischen Bestand derselben; ein Theil der Schwefelsäure und Phosphorsäure stellt ein Oxydationsproduct der S- und P-hältigen Albumine des Körpers dar. Nur das Eisen findet sich in Form einer organometallischen Verbindung als Bestandtheil der Harnpigmente gebunden im Harn, so dass es erst nach der Veraschung des Harnes direct nachweisbar wird; alle übrigen anorganischen Bestandtheile desselben finden sich im saueren Harn als Salze in Lösung und können darin sowohl qualitativ als quantitativ direct nachgewiesen und bestimmt werden.

Das Ammoniak, welches im normalen Harn des Menschen in Form eines Ammoniumsalzes enthalten ist und zum Theil ein Product der Zersetzung der Eiweissstoffe im Organismus darstellt, wird ebenfalls neben den Basen anorganischen Ursprunges geschildert.

---

[1]) Verhandl. der physiol. Gesellsch. in Berlin. 1879.

Die sehr geringe Menge kieselsauerer und salpetersauerer Salze, welche theils mit dem Trinkwasser, theils mit der Pflanzennahrung in den Körper gelangt, wird mit dem Harn wieder ausgeschieden. Zu den anorganischen Bestandtheilen des Harnes zählen ferner das Wasserstoffsuperoxyd und die Gase, welche im normalen Harn absorbirt vorkommen. Es sind dies Kohlensäure, Sauerstoff und Spuren von Stickstoff.

Ausgehend von der Thatsache, dass das Verhältniss von Stickstoff (N) als Repräsentant der Eiweisskörper zu den Aschenbestandtheilen bei verschiedenen Organgruppen, z. B. Muskel. Gehirn und Gesammtblut, ein verschiedenes, jedoch innerhalb der Gruppe ein ziemlich charakteristisches und constantes ist. wie dies aus folgender, nach Mittelzahlen vorhandener Analysen von Zuelzer aufgestellten Zusammenstellung ersichtlich ist:

auf 100 Theile N kommen:

	P_2O_5	H_2SO_4	K	Na	MgO	CaO	Cl	Fe
Im Muskelfleisch	15·7	23	9	2·3	1·4	0·4	0·6	0·28
Im Gehirn . . .	45	0 7	24	8	1·1	0·5	2·6	0·3
Im Totalblut . .	4	1·5	3	10	0·3	0·4	10	4

hat Zuelzer die Möglichkeit angenommen, durch das relative Verhältniss des im Harn vorkommenden N zu bestimmten anorganischen Bestandtheilen des Harnes — zur Phosphorsäure, Schwefelsäure, zum Kalium u. s. w. — auf die functionelle Theilnahme gewisser Organgruppen bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Vorgängen des Organismus schliessen zu können. So sollte z. B. in dem Masse. als der Stoffwechsel mehr die albuminreichen als die lecithinreichen Körperbestandtheile betrifft, das mittlere Verhältniss zwischen Stickstoff und Phosphorsäure im Harn diesmal zu Gunsten des ersteren verschoben werden. Das relative Verhältniss wird, um leicht vergleichbare Zahlen zu erhalten, von N = 100 ausgehend festgestellt; nachdem in 100 Grm. Fleisch 3·12 N und 0·473 Grm. P_2O_5 gefunden wurden, so ist der relative Werth der P_2O_5 in demselben 3·12 : 0·473 = 100 : 15·1, also = 15·1. d. h. im Fleisch kommen auf 100 Theile Stickstoff 15·1 Phosphorsäure.

Auf die von Zuelzer und dessen Schülern in dieser Richtung gewonnenen Resultate werden wir bei Besprechung der einzelnen unorganischen Bestandtheile des Harnes zurückkommen. Andererseits lässt sich nicht verkennen, dass unsere geringe Kenntniss von der Vertheilungsart der unorganischen Salze in die verschiedenen Ausscheidungswege, sowie von den Bedingungen, welche die Retention gewisser anorganischer Stoffe in den Geweben zur Folge haben, den Angaben über den relativen Werth des Stickstoffes zu einzelnen anorganischen Bestandtheilen, nur unter wenigen dem Experimente zugänglichen Be-

dingungen des normalen und pathologischen Stoffwechsels, eine hinreichend sichere Grundlage darbieten.

Die Veraschung des Harnes wird derzeit zumeist wegen Bestimmung des Eisens, seltener zur Bestimmung der Gesammtmenge der feuerbeständigen Salze des Harnes ausgeführt. In ersterem Falle wird man wegen des geringen Eisengehaltes die ganze Tagesmenge des Harnes veraschen, in letzterem Falle reicht man mit 50 Ccm. Harn aus.

Bei Veraschung des Harnes sind bestimmte Cautelen nothwendig. Zunächst sind Verluste an Substanz während des Eintrocknens zu vermeiden; ferner bedingen die Flüchtigkeit der Chloride der Alkalien in der Glühhitze, sowie die Reducirbarkeit der Sulfate und der Phosphate durch die glühende Kohle, bestimmte Regeln der Ausführung.

Es wird die zu veraschende Harnmenge vorerst auf dem Wasserbade oder auch auf freiem Feuer bis zur Syrupconsistenz eingeengt. Diese dickflüssige Masse wird nun vollständig in eine gewogene Platinschale übertragen, auf dem Wasserbade noch 6—8 Stunden lang erwärmt und erst jetzt auf einem mässig gehitzten Sandbade allmälig stärker erhitzt. Erst wenn keine Gefahr des Ueberschäumens mehr vorhanden, wird die rückständige Masse sammt der Schale im Luftbade bei 120 bis 130° C. vollends getrocknet und hierauf die Masse über einem Bunsen'schen Brenner verkohlt.[1]) Das Verkohlen ist beendet, wenn alle empyreumatischen Stoffe verflüchtigt sind und die ganze Masse dunkel zu glühen anfängt. Man lässt nun die Kohle abkühlen, übergiesst mit Wasser, erwärmt und filtrirt durch ein mit Salzsäure ausgelaugtes eisenfreies Filter von bekanntem Aschengehalte, die Schale wird wiederholt mit heissem Wasser nachgespült und die auf dem Filter befindliche Kohle wiederholt mit heissem Wasser gewaschen. Das Filtrat und Waschwasser (die Alkalisalze enthaltend) werden gesammelt. Nunmehr wird die Platinschale sammt dem ausgelaugten kohligen Rückstand und dem Filter mit Inhalt, im Wasserbade zur Trockene gebracht und hierauf einige Zeit bei gelinder Rothglut erhitzt. Ist die Asche weiss geworden, so giesst man die durch Auslaugen der Kohle erhaltene Flüssigkeit in die Platinschale zurück, verdunstet zur Trockene und glüht gelinde. Man lässt schliesslich die Schale im Exsiccator über Schwefelsäure erkalten und wägt. Das Ergebniss dieser Wägung weniger dem ursprünglichen Gewicht der Platinschale und dem Gewichte der Filterasche, ergibt die Menge der Harnasche.

§. 35. Salzsäure (Chloride).

Die im Harne vorkommende Chlorwasserstoffsäure ist nach dem Gesetze des Verhaltens von Lösungen, in denen mehrere Salze mit verschiedenen Basen und Säuren vorkommen, auf sämmtliche in diesem Excrete vorkommende Basen vertheilt; die Hauptmasse derselben ist jedoch gewiss an Natrium gebunden. Da überdies die Salzsäure dem Organismus zum weitaus grössten Theile in Form des Chlornatriums zugeführt wird, und nur ein geringer Theil dieses Clornatriums im Organismus zur Bildung von Salzsäure zerlegt wird, während der grösste Theil desselben unzersetzt die Gewebe umspült und den

[1]) S. N. Damaskin, Zur Bestimmung des Eisengehaltes im Harn. Arbeiten des pharmakol. Institutes zu Dorpat. Herausgegeben von R. Kobert. 1892, VII, pag. 40.

Organismus verlässt; so hat die Gepflogenheit der Kliniker, die Menge der im Harne vorkommenden Salzsäure als Chlornatrium in Rechnung zu bringen, ihre Berechtigung.

Die Menge des während 24 Stunden im normalen Harn ausgeschiedenen Chlornatriums beträgt nach Hegar 17·5 Grm., Bischoff fand im Durchschnitt 14·73 Grm., Beale 12 Grm. Chlornatrium. Die Angaben der einzelnen Autoren über die 24stündige Ausscheidungsmenge des Kochsalzes differiren ziemlich bedeutend. Rabuteau hält 12 Grm. für die beste mittlere Zahl. J. Vogel nimmt 10—13 Grm. ClNa für 24 Stunden an. Die Ausscheidung der Chloride ist am stärksten nach der Mahlzeit, am geringsten in der Nacht. Sie wird vermehrt durch körperliche Bewegung, durch reichliches Wassertrinken; vermindert durch Ruhe, also auch während des Schlafes.

Die Ausscheidung der Chloride ist bei Gesunden abhängig:

1. Von der Kochsalzmenge, die man mit den Speisen geniesst. Nach Voit wird unter normalen Verhältnissen die ganze in der Nahrung aufgenommene Menge Kochsalz durch die Nieren ausgeschieden. Die Kochsalzmenge im Harn wird überdies von allen Agentien vermehrt, welche eine Steigerung der Harnausscheidung zur Folge haben, z. B. durch reichlichen Genuss von Wasser.

2. Nach Bunge wird durch den vermehrten Genuss von Kalisalzen (phosphorsaures, citronensaures, schwefelsaures Kali, weniger von Chlorkalium) dem Organismus Chlornatrium in grösserer Menge entzogen. Siehe auch Kalium und Natrium.

3. Schon die Versuche von Lehmann haben gelehrt, dass im Blute unter allen Umständen, unabhängig von der mit der Nahrung eingeführten Menge, ein gewisses Quantum Kochsalz zurückgehalten wird. Das Blut eines Menschen, dem das Kochsalz aus der Nahrung entzogen wird, verarmt immer mehr an Chloriden, doch hält das Blut stets eine verhältnissmässig bedeutende Menge zurück. Lehmann fand in drei Fällen unter verschiedenen Verhältnissen der Kochsalzzufuhr 4·138, 4·148 und 4·181 Grm. ClNa in 1000 Grm. Blut.

Diese Constanz des Blutes in seinem Gehalt an Kochsalz regulirt nach Voit gleichsam die quantitativen Verhältnisse der Ausscheidung desselben. Wird zuviel NaCl eingeführt, dann erscheint der Ueberschuss im Harne wieder, sinkt der Ueberschuss der Einnahme, dann mindert sich wieder die Abgabe.

Ausscheidung der Chloride in Krankheiten.

1. Bei allen acuten fieberhaften Krankheiten nimmt die Ausscheidung der Chloride ganz bedeutend ab, ja dieselben verschwinden beinahe gänzlich aus dem Harn. Diese für die klinische Diagnostik so werthvolle Thatsache wurde zuerst von Redtenbacher[1]) für die Pneumonie nach-

[1]) Zeitschr. der Gesellsch. der Aerzte. Wien 1850.

gewiesen und später von Anderen für die übrigen exsudativen Processe bestätigt. Es nimmt die Menge der Chloride in dem Masse ab als die Entzündungserscheinungen zunehmen, dieselbe verschwindet auf der Höhe der Krankheit oft bis zum hundertsten Theil der normalen Menge. Diese Erscheinung hängt wohl theilweise von der verminderten Zufuhr von Chloriden während des fieberhaften Zustandes ab; doch wurde durch Experimente festgestellt, dass selbst nach Einfuhr von Kochsalz und Acid. hydrochloric. dil. die Chloride bis zur Acme des exsudativen Processes im Harne nicht wieder erscheinen.

Nach F. Röhmann[1]) sind es die allgemeinen Stoffwechselvorgänge im Fieber, welche die wesentlichste Ursache der Retention der Chloride bilden, er sucht dies speciell mit dem Verhalten des circulirenden Eiweisses zum Chlornatrium im Plasma zu beweisen. Stellt man sich vor, dass sich in dem Plasma eines Organismus eine gewisse Menge Chlornatrium befindet, und eine dem entsprechende Menge im Harne ausgeschieden wird, dann wird, wenn jetzt eine bestimmte Quantität Eiweiss in das Plasma hineingelangt, dieses sich mit dem vorhandenen freien Chlornatrium verbinden und dieses im Organismus zurückhalten. Einen ganz ähnlichen Vorgang finden wir im Fieber, wo durch den Zerfall von Gewebe Organeiweiss zu circulirendem wird. Von letzterem wird aber nur ein Theil sofort in seine Endproducte zersetzt, das übrige wird, wie das Verhalten der Stickstoffausscheidung während und nach dem Fieber zeigt, im Körper zurückgehalten. Im Plasma verbindet es sich mit dem Chlornatrium, verhindert dieses an der Ausscheidung und bewirkt so die Verminderung der Chloride im Harne.

Eine Ausnahme von der Verminderung der Chlorausscheidung im Harn bei fieberhaften Zuständen findet sich nach J. Vogel beim Wechselfieber. Hier wird nämlich während der Paroxysmen mehr Kochsalz ausgeschieden, als während der Apyrexie. Dass die Chloride während der apyretischen Pause mit der Nahrung aufgenommen werden, ist selbstverständlich. Vogel fand bei einer Frau, die an Intermittens tert. litt, die stündliche NaCl-Ausscheidung kurz vor dem Anfall 0·15, während des Anfalles 4·12 (!) und nach dem Paroxysmus 0·06 Grm.

2. In chronischen Krankheiten geht die Kochsalzausscheidung in den meisten Fällen mit dem allgemeinen Ernährungszustande und mit der ausgeschiedenen Harnmenge parallel und wird dem Arzte auch ein Bild von den Verdauungskräften des Kranken liefern.

Im Harne Pruriginöser fand H. v. Brueff[2]) eine Vermehrung der Chloride, in einem Falle bis zu 30 Grm. pro Tag; er hält diese vermehrte Kochsalzausscheidung für ein Symptom des Prurigo.

Eine Verminderung der Kochsalzausscheidung ist constant bei den mit Albuminurie einhergehenden Nierenerkrankungen, bei der Ansammlung seröser Flüssigkeit im Unterhautbindegewebe — Hydrops — und bei der

[1]) Zeitschr. für klin. Med. I, 513.
[2]) Wiener med. Wochenschr. 1871, 23.

Entstehung seröser Transsudate in den Körperhöhlen: dabei wird das Kochsalz in dem Blute, in den Geweben und in dem Transsudate zurückgehalten. Dass es sich in diesen Fällen nur um eine Retention des Kochsalzes handelt, zeigt sich auch dadurch, dass eine durch Diuretica herbeigeführte Harnvermehrung stets auch eine Zunahme der Chloride im Harn zur Folge hat. Der Kochsalzgehalt des Harnes kann in solchen Fällen auf 30—50 Grm. in 24 Stunden anwachsen.

Dickinson fand die Menge der Chloride verringert bei der Nephritis tubulosa, bei der Nephritis interstitialis und bei der amyloiden Degeneration der Niere im späteren Stadium, Eggel in einem Falle von Chylurie mit reichlichem Eiweissverlust.

Chemisches Verhalten und Nachweis der Chloride im Harn.

Chemisches Verhalten. 1. Versetzt man eine neutrale oder sauere Flüssigkeit, welche Chloride enthält, mit salpetersauerem Silberoxyd, dann fällt ein käsiger, flockiger, weisser Niederschlag von Chlorsilber (Ag Cl) heraus, welcher in Mineralsäuren unlöslich, und löslich in Ammoniak ist.

Fällt man die Salzsäure in salpetersauerer Lösung im Harne, dann fallen neben dem Chlorsilber auch die Silberverbindungen der Harnsäure, des Kreatinins, Xanthins, der Pigmente u. s. w. heraus. Würde man daher den ganzen Niederschlag als Chlorsilber annehmen, dann würde man mehr Chloride finden, als wirklich vorhanden sind.

2. Versetzt man eine neutrale Lösung von Chloriden, in welcher ein lösliches neutrales Salz der Phosphorsäure vorhanden ist, mit salpetersauerem Silberoxyd, dann fällt nach dem Chlorsilber auch das phosphorsauere Silberoxyd als lichtgelber Niederschlag heraus. Letzteres löst sich aber, wenn man mit Salpetersäure ansäuert. Man verfährt daher zum

Nachweis der Chloride im Harne in folgender Weise: In einer Eprouvette werden 5—10 Ccm. Harn mit einigen Tropfen Salpetersäure angesäuert (um die Fällung der Phosphorsäure zu verhüten), dann versetzt man mit einigen Tropfen einer Lösung von salpetersauerem Silberoxyd. Es fällt ein flockiger, käsiger Niederschlag von Chlorsilber.

Aus eiweisshältigem Harne muss das Eiweiss durch Coaguliren und nachheriges Filtriren früher entfernt werden, worauf man das Filtrat in der eben geschilderten Weise prüft.

Sind Jodide oder Bromide im Harne, so müssen dieselben nach der auf pag. 142 angegebenen Weise früher daraus entfernt werden.

Bestimmung der Chloride.

Da in einem mit Salpetersäure angesäuerten Harne mit Silbernitrat ausser Chlorsilber auch noch organische Silberverbindungen ausgefällt werden, wodurch das Resultat der Bestimmung der Salzsäure

ein ungenaues wird, so führt man die Bestimmung der Chloride im Harne zweckmässig erst nach dem Veraschen desselben mittelst Salpeter aus.

Man bringt zu diesem Zwecke in eine kleine Platinschale 5 bis 10 Ccm. Harn, versetzt dieselben mit 2 Grm. chlorfreiem Salpeter und dampft am Wasserbade zur Trockene ab. Den Rückstand erhitzt man über freiem Feuer, zuerst gelinde, später stärker, bis alle Kohle oxydirt ist. Der erkaltete Rückstand stellt eine weisse unorganische Schmelze dar. Bei zuckerhältigen Harnen kann man die Menge des Salpeters noch um die Hälfte vermehren, um etwaige Verluste durch ein zu heftiges Verpuffen sicher zu vermeiden. Mit der Lösung dieser Salzmasse in Wasser wird nun die eine oder die andere der folgenden titrimetrischen Bestimmungsmethoden ausgeführt, welche beide überdies auch im unveraschten Harn zur Bestimmung der Chloride anwendbar sind.

Bei Harn, der viel Ammoniumchlorid enthält — Hundeharn —, ist es, um der Verflüchtigung des Chlors vorzubeugen nothwendig, denselben vor der Veraschung schon beim Eindampfen, mit Natriumcarbonat bis zur alkalischen Reaction zu versetzen, wodurch alles Chlor an Natrium gebunden wird (Salkowski).

a) Chlorbestimmung nach **Mohr.** Princip. Aus einer neutralen Lösung von Chloriden wird, selbst bei Gegenwart von Phosphaten, durch salpetersaueres Silber zuerst die Salzsäure vollständig gefällt. Hat man gleichzeitig neutrales Kaliumchromat in Lösung, so entsteht erst, nachdem sämmtliche Salzsäure als Chlorsilber gefällt wurde, ein bleibender rother Niederschlag von Silberchromat, dessen Auftreten daher als Index für die vollständige Abscheidung der Salzsäure dient. Die Reaction verläuft in dieser Weise nur in neutraler Lösung.

Zur Bestimmung der Chloride in einem an diesen sehr armen Fieberharne ist Mohr's Methode nicht brauchbar.

An Lösungen sind hierzu erforderlich: 1. Silberlösung mit 29·075 Grm. (rund 29·1 Grm.) $AgNO_3$ im Liter Wasser. Jeder Cubikcentimeter dieser Lösung entspricht 0·01 Grm. Natriumchlorid oder 0·00607 Grm. Chlor. 2. Feingepulvertes chlorfreies Calciumcarbonat. 3. Kaliumchromatlösung, circa 25 Grm. gelbes Kaliumchromat in 100 Ccm. Wasser enthaltend. 4. Chlornatriumlösung mit 10 Grm. NaCl in 1 Liter Wasser, also gleichwerthig der Silberlösung. Sie dient zur Controle der Richtigkeit der Silberlösung, ferner ermöglicht sie etwa im Ueberschuss zugesetzte Silberlösung zurück zu titriren.

Ausführung. Die aus 5—10 Ccm. Harn durch Veraschen mit Salpetersäure erhaltene Salzmasse wird in 50 Ccm. Wasser gelöst und vorsichtig in ein Bechergläschen gebracht. Zu der jetzt alkalisch reagirenden Flüssigkeit gibt man tropfenweise reine verdünnte Salpetersäure, bis schwach sauere Reaction eingetreten ist. Diese wird durch Hinzufügen einer Messerspitze voll chlorfreien kohlensaueren Kalkes wieder abgestumpft. Ein Ueberschuss von kohlensauerem Kalk stört selbstverständlich die Reaction nicht. Zur Mischung gibt man nun 1—2 Tropfen einer verdünnten Lösung von neutralem chromsaurem Kali hinzu und lässt unter stetem Umrühren mit dem Glasstabe von der titrirten Silberlösung tropfenweise so lange zufliessen, bis die beim Zutropfen derselben entstehende röthliche Färbung nach dem Umrühren nicht mehr verschwindet.

Berechnung. Jeder Cubikcentimeter der titrirten Silberlösung entspricht 10 Mgrm. Chlornatrium = 6·065 Mgrm. Chlor. Hätte man also für 5 Ccm. Harn 6 Ccm. Silberlösung verbraucht, so entspräche dies 6 × 0·010 Grm. = 0·060 Grm. Chlornatrium in der erwähnten Harnmenge und für die 24stündige Harnmenge von 1200 Ccm.

$$5 : 0{\cdot}060 = 1200 \text{ Ccm.} : x$$
$$x = 14{\cdot}4 \text{ Grm. } ClNa.$$

In Fällen, wo im Harn Jodide oder Bromide sind, erfährt die eben dargestellte Methode nach Salkowski die folgende Modification. Es wird der Harn wie oben mit Salpeter verbrannt, die Schmelze im Wasser gelöst, mit Schwefelsäure angesäuert und das Jod oder Brom durch Ausschütteln mit Schwefelkohlenstoff entfernt. Zur Vorsicht kann man der angesäuerten Lösung auch noch einige Tropfen einer Lösung von salpetrigsauerem Kali zusetzen, ehe man mit Schwefelkohlenstoff ausschüttelt. Die wässerige Lösung wird schliesslich mit kohlensauerem Kalk neutralisirt und man verfährt wie oben.

Die Bestimmung der Chloride nach Mohr ist auch im nativen Harn, trotz der saueren Reaction desselben direct ausführbar, doch ist es zweckmässig, auch diesen früher mit kohlensauerem Kalk zu neutralisiren und ihn überdies mit der 10fachen Menge Wasser zu verdünnen. Dunkle Harne müssen früher mit chlorfreier Kohle entfärbt werden. Trotzdem im veraschten Harn auch die in Steinauer's chlorhältigem Körper (s. pag. 135) enthaltene Chlormenge mit bestimmt wird, fallen die Resultate der Bestimmung im nativen Harn etwas zu hoch aus. Ammoniakalisch reagirender Harn muss für diese Bestimmungsmethode mit Salpetersäure neutralisirt und im Falle der Uebersäuerung wieder mit Calciumcarbonat neutralisirt werden.

b) Chlorbestimmung nach **Volhard's** Verfahren. Princip. In einer mit Salpetersäure versetzten Lösung von Silbernitrat, welche Chlorsilber enthält, wird dieses durch Rhodanalkalien nicht umgesetzt, hingegen wird das als Silbernitrat vorhandene Silber durch Rhodanalkalien als weisses Rhodansilber gefällt. Enthält die Flüssigkeit neben Silberlösung gleichzeitig ein Eisenoxydsalz, so entsteht in dem Augenblick wo alles Silber ausgefällt ist, eine blutrothe Färbung von Eisenrhodanid. Fällt man demnach aus einer Lösung von Chloriden die Salzsäure mit Anwendung eines Ueberschusses einer titrirten Silberlösung als Chlorsilber, so lässt sich der Ueberschuss von Silberlösung mit einer Rhodankaliumlösung von bekanntem Gehalt, bei Gegenwart von Eisenoxyd als Indicator, zurücktitriren.

An Lösungen sind hierzu erforderlich: 1. Silberlösung, deren jeder Cubikcentimeter 10 Mgrm. Kochsalz entspricht, s. pag. 141.

2. Rhodankaliumlösung, welche der Silberlösung äquivalent ist, also 16·6 Grm. KCNS in 1 Liter Wasser gelöst enthält. Da das käufliche Rhodankalium nicht absolut rein ist, so muss die Rhodankaliumlösung auf die Silberlösung eingestellt werden. Man verfährt zu dem Behufe in folgender Weise: Es werden 18 Grm. Rhodankalium in einem Literkolben in Wasser gelöst und Wasser bis zur Marke nachgefüllt. Aus der gut umgeschüttelten Lösung werden 100 Ccm. zur Feststellung des Wirkungswerthes der Lösung benützt; man füllt diese in eine Bürette. In ein Becherglas misst man 10 Ccm. der Silberlösung (1), fügt dazu 5 Ccm. chlorfreie Salpetersäure (3) und 1—2 Ccm. Eisenoxydsulfatlösung (4),

verdünnt auf etwa 100 Ccm. mit Wasser und lässt aus der Bürette unter fortwährendem Umrühren Rhodankaliumlösung so lange zufliessen, bis die über dem Niederschlag stehende Flüssigkeit eine dauernde ganz schwach röthliche Färbung angenommen hat. Wäre diese Endreaction nach Verbrauch von 9·2 Ccm. Rhodankaliumlösung eingetreten, dann sind die im Literkolben zurückgebliebenen 900 Ccm. mit Wasser zu verdünnen im Verhältniss von 9·2 : 10; 9·2 : 10 = 900 : x; x = 978·2. Man lässt also zu den 900 Ccm. der Lösung 78·2 Ccm. Wasser aus einer Bürette fliessen, und hat dann eine Lösung die im Liter 16·6 Grm. Rhodankalium enthält, somit der Silberlösung äquivalent ist. Man prüft die Richtigkeit der Lösung durch eine zweite Titration.

3. Chlorfreie Salpetersäure vom spec. Gew. 1·2.

4. Eine kalt gesättigte Lösung von chlorfreiem Eisenoxydsulfat oder Eisenammoniakalaun.

1. Ausführung nach **F. A. Falck.** Es werden 5—10 Ccm. des filtrirten Harnes nach Zusatz von chlorfreiem Salpeter und Natriumcarbonat in einer Platinschale eingedampft und verascht. Die weisse Salzmasse wird gelöst, mit Salpetersäure ganz schwach angesäuert und mit Silbernitrat versetzt, bis neben dem weissen Chlorsilber gelbes phosphorsaueres Silber ausfällt. Durch das Veraschen mit Salpeter enthält die Lösung auch salpetrige Säure, welche in diesem Falle die Endreaction stören würde. Zur vollständigen Entfernung derselben wird die Mischung nun, nachdem das Chlor durch Silber ausgefällt wurde, nach Zusatz von Salpetersäure eine Zeit lang auf dem Wasserbade erwärmt. Hierauf lässt man erkalten, fügt 5 Ccm. einer gesättigten Eisenalaunlösung (50 Grm. Eisenoxyd im Liter) hinzu, und lässt nun unter Umrühren die der Silberlösung gleichwerthige Lösung von Rhodanammonium so lange zufliessen, bis das überschüssige Silber vollständig gefällt ist, was an dem bleibenden Auftreten der Rothfärbung in der Mischung zu erkennen ist. Der Unterschied zwischen der Menge der verbrauchten Silberlösung und der Rhodanammoniumlösung entspricht der Chlormenge der Flüssigkeit.

Berechnung. Hätte man z. B. für 10 Ccm. Urin 7·2 Ccm. Silberlösung verbraucht und weiter zum Rücktitriren des überschüssigen Silbers, bis zum Auftreten der bleibenden Rothfärbung 2·4 Ccm. Rhodanlösung, so haben wir 4·8 Ccm. Silberlösung entsprechend, 0·048 Grm. ClNa in 10 Ccm. Harn.

Für die Bestimmung der Chloride im Harn direct ohne Veraschung, wird diese Methode in der

2. Ausführung nach **E. Salkowski** in folgender Weise geübt: Es werden 10 Ccm. Harn in ein Messkölbchen von 100 Ccm. gebracht und auf ungefähr 60 Ccm. verdünnt, dann mit etwa 2 Ccm. reiner Salpetersäure (1·2 spec. Gew.) angesäuert und hierauf mit 15 Ccm. der gewöhnlich zur Bestimmung der Chloride im Harne benützten Silberlösung (1 Ccm. = 0·01 ClNa) versetzt. Man schüttelt nunmehr unter Verschluss des Kölbchens kräftig durch, bis sich die Flüssigkeit geklärt hat, füllt mit destillirtem Wasser bis zur Marke auf und filtrirt durch ein trockenes Faltenfilter. Die Filtration erfordert bei gutem Papier nur wenige Minuten, das Filtrat ist absolut klar. 80 Ccm. desselben werden abgemessen, in ein etwa 250 Ccm. fassendes Kölbchen gegossen, mit 5 Ccm. einer kaltgesättigten Lösung von chlorfreiem schwefelsaueren Eisenoxydammoniak versetzt und nun der Silbergehalt durch Titriren mit Rhodanammoniumlösung bestimmt. Den

Endpunkt der Reaction bezeichnet die beim Umschütteln nicht wieder verschwindende röthliche Färbung durch Eisenrhodanid.

Bei der Berechnung ist die für 80 Ccm. verbrauchte Rhodanlösung für die Gesammtmenge des verdünnten Harnes 100 Ccm., entsprechend 10 Ccm. nativen Harn richtig zu stellen, wonach man wie oben verfährt.

Die Bestimmung der Chloride nach Habel und Fernholtz s. pag. 52.

§. 36. Phosphorsäure.

Die im normalen saueren Harne vorkommende Phosphorsäure ist in diesem theils an Natron oder Kali gebunden als Mononatrium- und Monokaliumphosphat, theils an Kalk und Magnesia gebunden, in Form sauerer Salze dieser Erdalkalien enthalten. Als Quelle derselben dienen die mit den Nahrungsmitteln (Fleisch, Cerealien, Leguminosen) eingeführten phosphorsaueren Salze, soweit diese wieder durch den Harn zur Ausscheidung gelangen, ferner die mit der Nahrung eingeführten phosphorsäurehältigen organischen Substanzen (Lecithin) und die Oxydationsproducte der phosphorhältigen Organbestandtheile.

Die Menge von Phosphorsäure P_2O_5, welche im normalen Harne während 24 Stunden ausgeschieden wird, beträgt zwischen 2·5 und 3·8 Grm., bei kräftigen männlichen Individuen steigt das Mittel auf 3·5 Grm.

Breed fand im Mittel von mehreren Personen in 24 Stunden 3·7—5·1 Grm. Phosphorsäure, Neubauer gibt als Mittel 2 Grm., Weidner 2·76 Grm. in 24 Stunden an. Ranke fand als Maximum bei einer Aufnahme von 1832 Grm. Fleisch in 24 Stunden 8 Grm. Phosphorsäure im Harn.

Von der Gesammtmenge der im Harn enthaltenen Phosphorsäure sind nach Riesel etwa zwei Drittel an den obgenannten Alkalien, ein Drittel an den alkalischen Erden, Calcium und Magnesium gebunden, das will sagen, dass, wenn die Erdalkalien im Harne durch Ammoniak als unlösliche Phosphate gefällt werden, die Erdalkalien nur zum Binden von ein Drittel der im Harne befindlichen Menge von Phosphorsäure hinreichen.

Aus den Beobachtungen von Winkler, Mosler und J. Vogel ergibt sich, das die absolute Menge der stündlichen Phosphorsäureausscheidung bei Gesunden regelmässige Schwankungen zeigt, in welchen sich, wie bei der Ausscheidung der Chloride, in einer Richtung der Einfluss der Mahlzeit, in anderer der der Nachtruhe deutlich geltend macht; sie steigt nach der Hauptmahlzeit, erreicht ihr Maximum am Abend, fällt während der Nacht, und weiter bis zu einem Minimum in den Vormittagsstunden. Die Phosphorsäureausscheidung ist zufolge des grossen Gehaltes des Fleisches an Phosphorsäure grösser bei animaler Kost, wie bei vegetabilischer.

Die Ausscheidungsmenge der Phosphorsäure ist abhängig: 1. Von der directen Einfuhr von Phosphorsäure oder phosphorsaueren Salzen in den Körper, auch von der Einfuhr gewisser Nahrungsmittel, deren

Phosphorverbindungen im Körper in Phosphorsäure umgewandelt werden können (Gehirnsubstanz). Durch Hungern fällt die Phosphorsäure-Ausscheidung auf ein Minimum, ohne jedoch wie die des Kochsalzes bei längerem Fasten gänzlich zu verschwinden. 2. Von den Schwankungen der Körpertemperatur; bei Zunahme derselben steigt ihre absolute Menge, während ihre relative Menge im Verhältniss zum Stickstoff fällt. 3. Vom Zustande der Verdauungswege; bei der Obstipation nimmt die Quantität der Erdphosphate zu, während sie beim Vorhandensein einer Diarrhoe sinkt. 4. Nach Schetelig[1]) wäre die Ausscheidung der Phosphorsäure im Urin nicht allein als der Ausdruck des Umsatzes im Zellenleben zu betrachten, sie folgt vielmehr in erster Reihe den Gesetzen der Verdauung und Absorption im Intestinaltractus.

Um aus der Menge der im Harne ausgeschiedenen Phosphorsäure einen Rückschluss auf die Zersetzungsvorgänge der stickstoffhältigen Körperbestandtheile während der Ausscheidungsperiode machen zu können, soll man nach Zuelzer das relative Verhältniss der Phosphorsäure zum Stickstoff berücksichtigen.

Da die in den Knochen deponirte Phosphorsäure (auf 100 Thl. Stickstoff 426—430 Phosphorsäure) unter normalen Verhältnissen dem Stoffwechsel nur in sehr geringem Grade unterliegt, so sind es hauptsächlich die Weichtheile, auf deren Zersetzungsweise wir aus der relativen Phosphorsäure des Harnes schliessen werden. Entsprechend der pag. 136 angeführten Tabelle lassen sich nun die Weichtheile nach ihrem Reichthum an Lecithin und Phosphorsäure in 3 Gruppen eintheilen, nervöse Organe, die am meisten davon auf 100 Th. N 45 Th. P_2O_5, die Muskeln die viel weniger 100 : 15·7 enthalten und das Blut, welches am wenigsten 100 : 4 enthält, es wird daher das relative Verhalten von Stickstoff zu Phosphorsäure im Harne von dem Verhältnisse abhängen, in welchem die Zerstörung durch den Stoffwechsel vorwiegend lecithinreiche oder eiweissreiche Organe betrifft. Nach Zuelzer sollen nun in allen Fällen, in denen (unter Ausschluss des Einflusses der Nahrung) die relative Phosphorsäure im Harn niedriger gefunden wird als die Mittelzahl, die Zersetzungsvorgänge vornehmlich in den albuminreichen Geweben des Organismus (Muskeln) vor sich gehen, in den Fällen, wo sie höher gefunden wird, in den lecithinreichen Geweben (Gehirn). Der Einfluss der Nahrung hierauf hängt von der Qualität derselben ab, von der Menge, in welcher diese vom Darme aus resorbirt wird und von der unter gewissen Umständen im Organismus stattfindenden Retention derselben.

Das Verhältniss des Stickstoffs zur Phosphorsäure schwankt im Urin des gesunden erwachsenen Menschen bei stabilem Ernährungszustande innerhalb 24 Stunden in sehr geringen Grenzen. Es ist im Mittel von 23 Einzelbeobachtungen beim Manne von 22—45 Jahren N = 100 gesetzt 18·9 (Min. 16·8, Max. 24·8).[2])

[1]) Virchow's Archiv. 1880, 437.

[2]) Zuelzer, Zur Statik des Stoffwechsels. Beiträge zur Medicinalstatistik. Stuttgart 1878.

Jedoch sind die durch das Lebensalter bedingten Modificationen dieses Verhältnisses immerhin zu berücksichtigen, so wurde bei mit Muttermilch genährten Kindern von 3—6 Monaten die relative Phosphorsäure etwa 30 gefunden, während sie bei sehr alten Leuten (87jähriger und 76jähriger Invalide) nach Czapek[1]) bis zu 9·9 und 6·7 in 24 Stunden herabsinken kann.

Die aus dem 24stündigen Harn gefundene relative Phosphorsäure kann wohl als Mittelwerth dafür unter Verhältnissen angenommen werden, welche die durchschnittliche physiologische Leistung des Organismus, wie sie während dieses Zeitraumes periodisch neben der Verdauungsthätigkeit abläuft, repräsentiren. Vergleicht man aber damit den relativen Werth der Phosphorsäure aus Perioden, in denen dem Organismus eine höhere oder geringere Leistung zukommt, so ergibt sich, dass derselbe in Excitationszuständen mehr oder weniger erheblich unter die Mittelzahl sinkt und in Depressionszuständen eine Steigerung erfährt.

Als Excitationszustände, welche bisher bezüglich dieser Verhältnisse untersucht sind, nennt Zuelzer das Wachsein (im Gegensatz zum Schlaf), erhöhte geistige Thätigkeit, anomale Temperatursteigerung in Folge von Fieber oder des Einflusses äusserer Wärme, die Wirkung reizender Agentien und der sogenannten erregenden Mittel: Alkohol in kleinen Gaben, Strychnin, Ol. Valerianae etc. Als Zustände der Depression werden bezeichnet: der Schlaf, der Hungerzustand, die Ermüdung nach körperlicher Thätigkeit, die Wirkung äusserer Kälte, die Convalescenzperiode von fieberhaften Krankheiten, solche Krankheiten, welche mit Herabsetzung der Energie einhergehen, wie Cholera, Diarrhöen, die Einwirkung von gewissen Narcoticis — Morphium, Chloroform, Chloral, Alkohol in grossen Dosen — und die der sogenannten sedativen Mittel — Mineral- und Pflanzensäuren, Bromkalium —.

Strübing[2]) stellte Versuche mit Alkohol am Hunde und am Menschen an; beim Hunde sank nach der Alkoholgabe der relative Werth der Phosphorsäure von 11·54—7·5, stieg dann wieder und betrug im Depressionsstadium 14·4. Analoge Schwankungen ergaben zwei Versuche am Menschen. Der Einfluss des Chloroforms wurde in 7 Fällen am Harn von Personen untersucht, die in der Narcose operirt wurden. In allen Fällen war der relative Werth der Phosphorsäure in dem nach der Narcose entleerten Harn bedeutend grösser, als in dem vor der Narcose erhaltenen.

Der relative Werth der Phosphorsäure ist demnach während der Nacht (Schlaf, Stadium der Depression) höher, als der 24stündige mittlere Werth derselben; Vormittags (Zustand der höchsten normalen Erregung) niedriger, Nachmittags unter dem Einfluss der Nahrung das Tagesmittel erheblich übersehreitend.

Die Phosphorsäureausscheidung in Krankheiten.

1. In fieberhaften Krankheiten wird die absolute Menge der Phosphorsäureausscheidung nach J. Vogel in der Weise beeinflusst, dass wahrscheinlich in Folge der mageren Diät in den ersten Tagen ein Sinken stattfindet, gegen die Reconvalescenz hin, entsprechend der gesteigerten Nahrungseinnahme, eine Vermehrung bisweilen über die Norm eintritt. Bei kurzdauernden Fieberkrankheiten, selbst wenn sie mit einem heftigen Fieber verbunden sind, ist die Verminderung kaum merklich. Bei intensiveren Leiden oder gegen das tödtliche Ende fällt die Phosphorsäureausscheidung viel bedeutender. In einzelnen

---

[1]) Prag. med. Wochenschr. 1877, 12.
[2]) Archiv f. exp. Path. u. Pharm. VI, 266.

Fällen übersteigt sie während der Acme die Norm bedeutend, bis 8·4 Grm. in 24 Stunden.

2. Eine absolute Vermehrung der Phosphate im Harne soll auch bei Meningitis vorkommen, und Kinderärzte benützen diese bisher ziffermässig noch nicht festgestellte Annahme häufig, um im Anfangsstadium der Krankheit eine Differentialdiagnose zwischen Meningitis und Typhus zu stellen.

3. Die Phosphorsäure und der Kalk fehlten gänzlich im Harn bei einem Falle von Atrophia hepatis acuta flava (Frerichs).

4. In chronischen Krankheiten variirt die Phosphorsäureausscheidung wieder bedeutend je nach dem Ernährungszustande des Kranken. Eine Zunahme soll in chronischen Rückenmarksleiden und in der Rhachitis zu constatiren sein. Nach Baginsky's Untersuchungen scheidet jedoch das rhachitische Kind unter dem Einflusse dyspeptischer Zustände den Stickstoff im Harn leichter aus als das gesunde, während es die Phosphorsäure retenirt.

Die Erdphosphate werden speciell bei Osteomalacie oft in so grossen Mengen ausgeschieden, dass sie die Menge der ausgeschiedenen Alkaliphosphate bedeutend überragen.

Auch im Beginne der Phthisis haben mehrere Autoren (Churchill, Teissier, Larcher, Beneke) eine abnorme Vermehrung der Erdphosphatausscheidung angenommen. Stockvis ist aber bei einer neuerlichen Prüfung der Ausscheidung der Phosphorsäure im Harne der Lungenschwindsüchtigen [1]) zu dem Resultate gelangt, dass diese weder in diagnostischer, noch in pathogenetischer Beziehung irgend etwas Eigenthümliches darbietet.

Beneke hat auf die bedeutende Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung bei Oxalurie hingewiesen.

Den Beobachtungen über vermehrte Ausscheidung der Erdphosphate bei Osteomalacie stehen neuere Angaben gegenüber mit entgegengesetzten Resultaten. Langendorff und Mommsen [2]) fanden die Phosphorsäuremenge im Harne vermindert (in 24 Stunden 0·75—1·74), hingegen zeigte sich keine deutliche Abnahme der feuerfesten Bestandtheile, es wurde ein Minimum von 12·3 und ein Maximum von 20·025 Grm. pro die gefunden. Auch die Quantität des in der Asche enthaltenen Kalkes war nicht auffallend verändert. Nach Porter und Verdeil enthalten 100 Th. normaler Harnasche durchschnittlich 1·15 CaO. Langendorff und Mommsen erhielten 0·90—1·039 auf 100 Th. Asche. Die entsprechenden Tagesmengen betrugen 0·15 und 0·225 CaO. Die Autoren sprechen die Vermuthung aus, dass, da der osteomalacische Process schon seit 6 Jahren bestand, derselbe zur Zeit der vorliegenden Untersuchung zu einer Art von Stillstand gelangt sein dürfte.

---

[1]) Vortrag am VI. internat. med. Congress in Amsterdam.
[2]) Virchow's Archiv. Bd. LXVIII.

Teissier[1]) nimmt einen Phosphatdiabetes an, und zwar unterscheidet er 4 Formen desselben, eine mit Functionsstörungen des Nervensystems zusammenhängende, eine zweite von Lungenkrankheiten begleitete, eine dritte, bei welcher Phosphatdiabetes mit Glycosurie einhergeht, und endlich eine vierte Form, welche unter keine der obigen Kategorien zu bringen ist. In den von ihm beobachteten Fällen von Phosphaturie betrug die Menge der ausgeschiedenen Erdphosphate in 24 Stunden 12—20 Grm., selten bis 30 Grm.

Verneuil[2]) constatirt ebenfalls Verzögerung der Callusbildung, bedeutende Brüchigkeit der Knochen, verzögerte Heilung von zufälligen und Operationswunden als Symptome der Phosphaturie.

Das Verhalten der relativen Phosphorsäureausscheidung bei verschiedenen pathologischen Zuständen der Centralorgane des Nervensystems prüften R. Lépine und Jaquin.[3])

Als Phosphaturie bezeichnet A. Peyer (Volkmann's Sammlung klinischer Vorträge. Nr. 336) die zeitweise Absonderung eines Urins, welcher unabhängig von der Reaction, meist schon trübe aus der Blase entleert wird, und beim Stehen sofort ein starkes Sediment bildet, das grösstentheils aus Erdphosphaten besteht. Diese Phosphaturie, deren Auftreten von nervösen Symptomen begleitet ist, zeigt sich entweder jeden Tag 1—2mal oder sie tritt wöchentlich an 1—2 Tagen auf, setzt auch manchmal monatelang aus. Während Finger die Phosphaturie von einem ungenügenden Säuregehalt des Harnes herleitet, Sendtner die Affection als Folge von vermehrter Kalkausscheidung ansieht, hält sie Peyer in den meisten Fällen für eine Secretionsneurose der Niere.

Chemisches Verhalten und Nachweis der Phosphorsäure.

Chemisches Verhalten. Die Phosphorsäure, PO_4H_3, ist eine dreibasische Säure, und bildet demgemäss 3 Reihen von Salzen, sie ist im normalen sauren Harn an Natrium, Kalium, Calcium und Magnesium gebunden, als primäres Phosphat dieser Metalle in Lösung. Sämmtliche Phosphate der Alkalien sind in Wasser löslich, und zwar reagiren die tertiären Phosphate ($PO_4\overset{I}{M}_3$) und die secundären ($PO_4H\overset{I}{M}_2$) alkalisch, und die primären ($PO_4H_2\overset{I}{M}$) sauer. Von den Verbindungen der Phosphorsäure mit den alkalischen Erden sind nur die primären Phosphate $(PO_4H_2)_2\overset{II}{M}$, welche sauer reagiren, in Wasser löslich, die secundären und tertiären darin unlöslich.

Wird aus dem Harn durch Erhitzen desselben die freie Kohlensäure verjagt, dann scheiden sich die in Folge der hiedurch bedingten Abnahme der Acidität unlöslich gewordenen Phosphate des Calciums und Magnesiums in Form weisser Flocken aus. Wird Kohlen-

[1]) Thèse, Paris 1876.
[2]) L'Union méd. 1879, 42.
[3]) Rev. mens. de méd. et de chir. 1879. — Berl. klin. Wochenschr. 1881, 8.

säure in den Harn eingeleitet, leichter noch nach Zusatz von Essigsäure geht der Niederschlag durch Rückbildung von primärem Erdphosphat wieder in Lösung. Macht man den Harn durch Zusatz von Ammon alkalisch, dann fällt das Calciumphosphat meistens amorph nieder, während das Magnesiumphosphat durch Aufnahme von Ammoniak als krystallinisches feinkörniges Magnesium-Ammoniumphosphat — Tripelphosphat — abgeschieden wird.

Aus Lösungen, welche Phosphorsäure enthalten, fällt man diese:

a) Durch Calciumchlorid oder Bariumchlorid und Ammoniak. Der entstehende weisse flockige Niederschlag ist unlöslich in Ammoniak, löslich in Essigsäure und Mineralsäuren.

b) Durch Silbernitrat aus neutralen Lösungen der Phosphate. Der entstehende gelbe Niederschlag löst sich leicht in Ammoniak und in Säuren.

c) Durch ammoniakalische Magnesiamixtur.[1] Der krystallinische Niederschlag von Ammonium-Magnesiumphosphat entsteht in nicht zu verdünnten Lösungen sofort als feinkörniges Pulver; aus sehr verdünnten Lösungen scheidet er sich erst nach längerem Stehen in Form von, den Wänden des Glases adhärirenden, sargdeckelförmigen Krystallen aus.

d) Durch Eisenchlorid in nur Essigsäure als freie Säure enthaltenden Lösungen als gelblichweisser flockiger Niederschlag von phosphorsaurem Eisenoxyd. Da diese Verbindung in allen Säuren mit Ausnahme der Essigsäure löslich ist, setzt man Flüssigkeiten, welche irgend eine andere freie Säure enthalten, und aus denen man die Phosphorsäure mittelst Eisenchlorid fällen will, vorher essigsaures Natron zu, wodurch die Lösung in eine essigsaure übergeführt wird.

e) Durch Uraniumacetat oder Nitrat, in einer wässerigen oder essigsauren Lösung von Phosphaten. (S. Neubauer's Methode der Phosphorsäurebestimmung.)

f) Durch eine salpetersaure Lösung von Ammoniummolybdat[2] im Ueberschuss. Die phosphorsäurehältige Lösung wird zunächst gelb gefärbt, bei vorsichtigem Erwärmen scheidet sich ein dichter hellgelber Niederschlag von Ammoniumphosphormolybdat aus. Die Fällung ist eine unvollständige, wenn die Lösung zu viel Salzsäure enthält. Der Niederschlag ist löslich in den Hydraten und Carbonaten der Alkalien.

Nachweis der Phosphorsäure. Versetzt man in einer Eprouvette 5—10 Ccm. Harn mit Kalilauge oder Ammoniak bis zur alkalischen Reaction und erhitzt zum Kochen, dann fallen entsprechend der Menge von Calcium und Magnesium, welche der Harn enthält, die Verbindungen dieser Erdmetalle mit Phosphorsäure in Form weisser lockerer Flocken nieder (Erdphosphate), während der Rest der Phosphorsäure als Alkaliphosphat in Lösung bleibt.

---

[1] 11 Grm. krystallisirtes Magnesiumchlorid, 14 Grm. Ammoniumchlorid, 70 Grm. concentrirte Ammoniaklösung und 130 Grm. Wasser. Die Mischung wird gut verschlossen stehen gelassen. Zur Probe darf nur die klare Lösung benützt werden.

[2] Man löst 150 Grm. Ammoniummolybdat in 1 Liter Wasser und giesst die Lösung in 1 Liter concentrirte Salpetersäure.

Um diesen Rest nachzuweisen, filtrirt man von den Erdphosphaten ab und versetzt das Filtrat mit ammoniakalischer Magnesiamischung, der sich bildende Niederschlag besteht aus Ammoniummagnesium-phosphat; oder man versetzt das mit Essigsäure schwach angesäuerte Filtrat mit einigen Tropfen von Uranacetat, der entstehende Niederschlag von schleimiger Beschaffenheit besteht aus Uraniumphosphat.

Enthält der Harn abnorme Farbstoffe gelöst, dann fallen die in obiger Weise abgeschiedenen Erdphosphate von denselben gefärbt nieder. Sie erscheinen blutroth und dichrotisch bei Gegenwart von Blutfarbstoff im Harn, rosenroth und gelbroth bei Gegenwart von Pflanzenfarbstoffen (Rheum, Senna), gelbbraun tingirt durch Gallenpigmente und grauröthlich bei Gegenwart von Uroerythrin.

Bestimmung der Phosphorsäure im Harne, nach Neubauer.

Princip. Lösliche phosphorsaure Salze werden aus der essigsauren Lösung bei Gegenwart freier Essigsäure von einer Lösung von essigsaurem Uranoxyd bei hoher Temperatur vollständig gefällt. Der entstehende Niederschlag, phosphorsaures Uranoxyd, enthält in 100 Gewichtstheilen 19·91 Gewichtstheile P_2O_5, ist unlöslich in Wasser und in Essigsäure, löslich in Mineralsäuren; durch einen genügenden Ueberschuss von essigsauren Salzen wird er aus der Lösung in Mineralsäure beim Erhitzen wieder vollständig gefällt. Der Niederschlag ist von schleimiger Beschaffenheit und setzt sich nicht leicht ab, man kann daher in einer Flüssigkeit den Endpunkt nicht leicht wahrnehmen, wann alle Phosphorsäure durch die Uranlösung ausgefällt ist. Um diesen Endpunkt zu finden, benützt man als Index den rothbraunen Niederschlag, welchen Uranoxydsalze mit Ferrocyankalium geben. Während das phosphorsaure Uranoxyd in einer Neutralsalze enthaltenden Lösung durch Ferrocyankalium nicht zersetzt wird, gibt schon die geringste Menge von freiem Uranoxyd mit Ferrocyankaliumlösung die oben erwähnte rothbraune Färbung, welche selbst bei geringer Intensität deutlich wahrnehmbar ist.

Zur volumetrischen Bestimmung der Phosphorsäure im Harne sind erforderlich:

1. Eine essigsaure Uranoxydlösung von bekanntem Gehalte, 1 Ccm. = 0·005 Grm. P_2O_5.

2. Eine Lösung von essigsaurem Natron mit freier Essigsäure. Man löst 100 Grm. krystallisirtes essigsaures Natron in etwas Wasser, fügt 100 Ccm. concentrirte (30procentige) Essigsäure hinzu und verdünnt die Mischung im Literkolben bis zum Volumen eines Liters.

3. Lösung von Blutlaugensalz. 10 Grm. Kaliumferrocyanür und 90 Grm. destillirtes Wasser.

Zur Feststellung des Titers der Uranlösung benöthigt man:

1. Eine Lösung von phosphorsaurem Natron von bekanntem Gehalte. Man löst 10·085 Grm. neutrales Natriumphosphat, $PO_4HNa_2 + 12H_2O$ (glänzende, nicht verwitterte Krystalle) in Wasser und verdünnt diese Lösung, bis sie gerade 1 Liter beträgt. Die so erhaltene Lösung soll in 100 Ccm. 0·2 Grm. P_2O_5 enthalten. Man misst von dieser Lösung 50 Ccm. ab, verdunstet in einer kleinen Porzellanschale auf dem Wasserbade, erhitzt den Rückstand zum lebhaften Glühen, lässt erkalten und wägt. Wenn die Lösung den richtigen Titer

besitzt, so geben 50 Ccm. derselben nach Verdunsten und Glühen des Rückstandes 0·1874 Grm. pyrophosphorsaures Natron. [1])

2. Eine Uranoxydlösung. Man löst zu diesem Zwecke 20·8 Grm. reines gelbes Uranoxyd in reiner Essigsäure und verdünnt diese Lösung mit Wasser bis zu etwa 700—800 Ccm. (Statt des käuflichen Uranoxyds kann man auch kohlensaures Uranoxydnatron auflösen.) Man mischt und füllt mit dieser Lösung eine Bürette, mit der obigen Lösung von phosphorsaurem Natron eine andere Bürette und lässt von der letzteren 50 Ccm. in ein Becherglas fliessen, fügt 5 Ccm. der Lösung von essigsaurem Natron hinzu. Nachdem am Wasserbade bis zum Kochen erhitzt wurde, gibt man dazu tropfenweise aus der Bürette die essigsaure Uranlösung, so lange das Entstehen des Niederschlages noch deutlich wahrnehmbar ist. Nach gehörigem Umrühren dieser Mischung gibt man einen Tropfen auf eine Porzellanschale und lässt auf derselben einen Tropfen Ferrocyankaliumlösung, mit einem anderen Glasstabe daneben gebracht, von der Seite hinzufliessen. Wenn nun beim Zusammenfliessen der Tropfen beider Flüssigkeiten keine Farbenveränderung entsteht, so ist noch nicht alle Phosphorsäure ausgefällt, man fügt also wieder einige Tropfen Uranlösung hinzu, rührt gut um und versucht die obige Reaction, bis endlich beim Zusammenfliessen der Tropfen beider Flüssigkeiten an der Stelle, wo sie sich mischen, eine leichte Braunfärbung erkennbar wird, womit ein geringer Ueberschuss von Uranoxyd in der Lösung angezeigt ist. Jetzt liest man ab, wie viel Uranlösung verbraucht wurde, wiederholt die Prüfung mit Ferrocyankaliumlösung nach dem Erhitzen während einiger Minuten auf dem Wasserbade, noch einmal. Wäre diesmal die Braunfärbung wesentlich stärker geworden, so wiederhole man die Bestimmung mit einer neuen Portion von 50 Ccm. der Phosphorsäurelösung mit der Vorsicht, gegen das Ende der bei dem früheren Versuche verbrauchten Uranlösung wiederholt auf die Endreaction zu prüfen, bis gerade nach einigem Erhitzen eine Probe der Mischung mit einem Tropfen Ferrocyankaliumlösung schwach braune Färbung gibt. Die braune Nuance, welche bei der Titerstellung die Endreaction anzeigt, muss auch im Harne den Endpunkt des Versuches andeuten.

Hat man auf diese Weise erfahren, wie viel Uranlösung erforderlich ist, um 0·1 Grm. P_2O_5 zu fällen, so verdünnt man diese Lösung, bis 20 Ccm. derselben 0·1 Grm. P_2O_5 entsprechen, oder 1 Ccm. der Lösung 0·005 Grm. P_2O_5 entspricht. Hätte man z. B. gefunden, dass 50 Ccm. der Phosphorsäurelösung 8·2 Uranlösung bis zur Endreaction verbrauchten, dann müssten 11·8 Ccm. Wasser zu Uranlösung zugesetzt werden, um den gewünschten Titre zu erhalten. Hätte man im Ganzen 320 Ccm. Uranlösung von der obigen Concentration zur Verfügung, dann müsste man zu derselben $\frac{320 \times 11{\cdot}8}{8{\cdot}2} = 460{\cdot}4$ Ccm. Wasser zusetzen, um eine Uranlösung zu erhalten, von welcher 1 Ccm. entspricht 5 Mgrm. P_2O_5.

Ausführung. *A.* Gesammtphosphorsäure. Man bringt 50 Ccm. des filtrirten Harnes in ein Becherglas, setzt 5 Ccm. von der essigsauren Natronlösung hinzu, erwärmt die Mischung und lässt die Uranlösung vorsichtig aus einer Mohr'schen Bürette zufliessen. Nach einiger Zeit, wenn die Fällung mittelst Uranoxyd nicht mehr deutlich wahrnehmbar ist, beginnt man die Prüfung mit Blutlaugensalzlösung. Zu dem Behufe bringt man mit einem Glasstab einen Tropfen der Harnprobe auf eine weisse Porzellanplatte und fügt mit einem zweiten Glasstabe einen Tropfen der Ferrocyankaliumlösung vorsichtig von der Seite zu, so dass die beiden Tropfen langsam in einander fliessen.

---

[1]) Joulie empfiehlt, zur Bereitung der Normalphosphorsäurelösung statt des Natriumphosphates das saure Ammoniumphosphat zu benützen, $PO_4H_2(NH_4)$, welches kein Krystallwasser enthält und bei 100° ohne Zersetzung getrocknet werden kann. Man löst zu diesem Zweck 3·087 Grm. des Salzes = 2 Grm. P_2O_5 in 1 Liter Wasser. 50 Ccm. der Lösung entsprechen, wie oben 0·1 Grm. Phosphorsäureanhydrid.

Der geringste Ueberschuss von Uranoxyd verräth sich durch rothbraune Fällung beim Zusammentreffen der beiden Flüssigkeiten. Ist eine Andeutung der Endreaction eingetreten, so notirt man sich jetzt den Stand der Uranlösung in der Bürette, erhitzt die Harnmischung einige Minuten lang und prüft wieder. Bleibt auch diesmal die Reaction deutlich und entspricht die enthaltene Färbung der Nuance, bei welcher man die Uranlösung titrirt hat, dann ist der Versuch beendet. Sollte die rothbraune Fällung aber ausgeblieben sein, dann lässt man von der Uranlösung so lange nachtropfen, bis endlich die Reaction in der oben angegebenen Weise gelingt.

Berechnung. Es entspricht 1 Ccm. der Uranlösung 0·005 Grm. P_2O_5. Hätte man für 50 Ccm. Harn 14·2 Ccm. Uranlösung verbraucht, so entspräche dies 0·071 Grm. P_2O_5 für 50 Ccm. Harn und für die 24stündige Harnmenge von 1600 Ccm. 2·27 Grm. P_2O_5.

B. Erdphosphate. Um die Erdphosphate getrennt von den Alkaliphosphaten zu bestimmen, versetzt man nach Neubauer 100—200 Ccm. Harn mit Ammon bis zur alkalischen Reaction und lässt 12 Stunden stehen. Der nach dieser Zeit ausgeschiedene Niederschlag wird auf dem Filter gesammelt und mit ammonhältigem Wasser ausgewaschen. Um den Niederschlag ohne Verlust in das Becherglas zu bringen, stösst man das Filter mit einem Glasstabe durch, spült den Niederschlag mit der Spritzflasche in das daruntergestellte Becherglas und löst ihn hier unter Erwärmen in möglichst wenig Essigsäure, verdünnt mit Wasser genau bis auf 50 Ccm., fügt 5 Ccm. der essigsauren Natronlösung hinzu und titrirt mit Uranlösung, wie oben angegeben wurde.

Berechnung. Das Resultat, welches wir erhalten, entspricht der an den Erdalkalien im Harn gebunden gewesenen Phosphorsäure.

Zieht man, nachdem früher in einer anderen Probe desselben Harnes die Gesammtphosphorsäure bestimmt wurde, von dieser die an Erdalkalien gebundene Phosphorsäure ab, dann ergibt uns die Differenz die an Alkalien gebundene Phosphorsäure des untersuchten Harnes.

Wir hatten in der 24stündigen Harnmenge

an Gesammtphosphorsäure	2·27 Grm.
und fanden an Erdalkalien gebunden	0·52 „
so ist die an Alkalien gebundene Phosphorsäure, P_2O_5 .	1·75 Grm.

In eiweisshältigem Harn genügt es für die genaue Bestimmung der Phosphorsäure nicht, diese im Filtrate vom coagulirten Eiweiss zu bestimmen, da der Eiweissniederschlag zumeist einen Theil der Erdphosphate einschliessen wird. In einem solchen Falle muss man 50 Ccm. Harn mit 1 Grm. Natriumcarbonat und 3—4 Grm. Kalisalpeter in der Platinschale eindampfen und den Rückstand veraschen. Man löst die Masse vorsichtig in salzsäurehältigem Wasser, bis die Lösung sauer reagirt, filtrirt und stumpft im Filtrate die Salzsäure mit Natriumacetatlösung bis zum Auftreten des Geruches von freier Essigsäure ab. Die so vorbereitete Lösung wird mit 5 Ccm. der vorgeschriebenen Natriumacetatlösung versetzt und in oben angegebener Weise mit Uranlösung titrirt.

Die Bestimmung der in Form von Mono- und von Dimetallphosphat nebeneinander im Harne enthaltenen Menge an Phosphorsäure s. pag. 25.

§. 37. Schwefelsäure.

Die im Harn auftretende Schwefelsäure entstammt den Sulfaten, welche mit der Nahrung dem Körper zugeführt werden, dann von den Eiweissstoffen und leimgebenden Substanzen, welche als Bestandtheile des Körpers oder der eingeführten Nahrung Substrate des Stoffwechsels darstellen.

Sämmtliche im Harn nachweisbare Schwefelsäure wurde früher als Alkalisulfat in demselben vorkommend angenommen. Die Untersuchungen E. Baumann's lehrten aber, dass ein Theil der Schwefelsäure immer in Form von aromatischen Aetherschwefelsäuren im Harn (pag. 102) enthalten ist. Diese zeigen die Reactionen der Schwefelsäure erst dann, wenn sie durch Erhitzen des mit Salzsäure angesäuerten Harnes in ihre Componenten zerlegt sind. Man unterscheidet somit nach Baumann im Harn eine präformirte (a) und eine gebundene (b), i. e. abspaltbare Schwefelsäure. Ausserdem kommt im normalen Harn eine geringe Menge von unoxydirtem oder neutralem Schwefel vor (s. pag. 132); auch durch Cystin (s. d.) kann die Menge des neutralen Schwefels im Harne vermehrt werden. Schwefelwasserstoff wurde nur im pathologischen Harn nachgewiesen (s. Hydrothionurie).

Sämmtliche im Harn erscheinende Schwefelsäure, mit Ausnahme der mit der Nahrung in Form von Salzen eingeführten, ist ein Product des Eiweisszerfalles; wie viel nun von der vorhandenen Schwefelsäure im Organismus an die aromatischen Paarlinge gebunden wird, das hängt von jenen Momenten ab, welche die normale und anormale Bildung dieser letzteren beeinflussen. Für klinische Harnuntersuchungen, sowie für experimentelle Stoffwechseluntersuchungen muss also die Gesammtschwefelsäure bestimmt werden; eine getrennte Bestimmung der präformirten und gebundenen Schwefelsäure wird man dann ausführen, wenn man aus der Menge der gebundenen Schwefelsäure auf die Menge der aromatischen Paarlinge der Aethersäuren schliessen will.

Die Menge der Schwefelsäure, welche während 24 Stunden im Harn ausgeschieden wird, beträgt bei gemischter Kost 1·37—2·48 Grm., nach Fürbringer 1·5—2·33, der Mittelwerth nach Vogel 2·094 Grm.

Munk erhielt bei Untersuchung des eigenen Harnes in je 100 Ccm. Harn S 1. als Sulfat vorhanden 0·09—0·063, 2. vom neutralen Schwefel herrührend 0·01, 3. von der Sulfocyansäure allein 0·0034—0·0046. Loebisch[1]) erhielt aus neutralem Schwefel von 1500 Ccm. Harn beim Gesunden 0·156 SO_3.

Nach Engelmann wird die Schwefelsäureausscheidung durch ermüdende Körperbewegung sofort gesteigert. Nach Krause wird sie vermehrt, wenn man Schwefelblumen, noch mehr, wenn man Schwefelmilch einnimmt. Schwefelalkalien finden sich im Harne nicht.

[1]) Wiener akad. Sitzungsber. 1871.

Regensburger beobachtete beim Hund nach Eingabe von präcipitirtem Schwefel eine Vermehrung des Schwefelsäuregehaltes im Harn, welche sowohl die als Sulfat als die „gebunden" ausgeschiedene Schwefelsäure betraf. Letztere betrug etwa 10% der Zunahme. Nach Presch[1]) wird der im Darme des Menschen in Form von Schwefelblumen eingeführte Schwefel nur zum Theil resorbirt. Von dem resorbirten Schwefel wird ein Theil als Schwefelsäure, ein anderer, ungefähr 1/4 des in elementarer Form resorbirten Schwefels, als neutraler Schwefel ausgeschieden.

Nach R. v. den Velden[2]) schwankt die tägliche Ausscheidungsgrösse der gepaarten Schwefelsäure (b) im Harne nach der Nahrung und der Intensität der Verdauung zwischen 0·617—0·094 Grm. in 24 Stunden. Das Verhältniss zwischen der präformirten Schwefelsäure und der gebundenen ist ziemlich constant, im Mittel aus 30 Bestimmungen 1 : 0·1045. Vermehrt sind die gepaarten Schwefelsäuren im Harn, wenn *a)* durch toxische oder therapeutische Eingriffe einer der organischen Paarlinge (Phenol, Kresol, Thymol, Resorcin, Indol) in den Körper eingeführt wurde, und *b)* wenn wegen Störung der Darmfunctionen (Peritonitis, habituelle Obstipation, Incarceratio, Colica saturnina) eine gesteigerte Resorption der die normalen Aetherschwefelsäuren des Harnes bildenden Componenten stattfindet.

A. Rovighi (Zeitschr. f. physiol. Chemie. XVI, pag. 20) zeigte, dass Mittel, welche die Bacterienentwicklung im Darme behindern (Terpentinöl, Kampfer, Karlsbader Salz, Marienbader Wasser, Kefyr), die Ausscheidung der ätherschwefelsauren Salze im Harn herabzusetzen vermögen. Bei Gebrauch von Kefyr schwand auch die Indoxylreaction aus dem Harn. Nach S. T. Bartoschewitsch (Zeitschr. f. physiol. Chemie. XVII, pag. 34) wird die absolute und relative Quantität der gesammten Schwefelsäure und der Aetherschwefelsäuren bei Diarrhöen gegen die Norm geringer, zugleich werden die Proportionen $\frac{a+b}{b}$ oder $\frac{a}{b}$ grösser. Bei den durch Abführmittel bewirkten Diarrhöen gilt letzteres nach bisherigen Versuchen nur für die Calomeldiarrhöe, denn das Ricinusöl ergab eine Steigerung der Aetherschwefelsäuremengen und eine Verkleinerung der Proportion $\frac{a+b}{b}$. Demnach wären zwei Arten von Abführmitteln zu unterscheiden — solche, die den Darminhalt desinficiren und solche, denen diese Wirkung nicht zukommt.

Eine gewisse Menge des eingeführten Schwefels dient zur Bildung der schwefelhaltigen Epidermidalgebilde, der Schwefelcyansäure, des Schwefelwasserstoffes, wodurch sich überhaupt ein Deficit des in den Excreten erscheinenden Schwefels gegenüber dem durch die Nahrung eingeführten und dem als Spaltungsproduct der Eiweisskörper freiwerdenden Schwefel ergibt. Der Unterschied zwischen der Grösse des relativen Schwefels N : S (s. pag. 136) in den Muttersubstanzen und im Urin wird jedoch hauptsächlich durch die Vertheilung des vom Organismus ausgeschiedenen Schwefels auf das Nieren- und Darm-

---

[1]) Virchow's Archiv. CXIX, pag. 148.
[2]) Centralbl. für med. Wissensch. 1876. Virchow's Archiv. Bd. LXX.

excret bedingt. Während nämlich ein Theil des von den Albuminaten herstammenden Schwefels, wie es scheint, direct in den Urin übergeht, wird ein anderer Theil desselben, welcher in die Bildung des Taurins eingeht, mit der Galle in den Darm entleert und von hier aus später wieder zu einem mehr weniger grossen Theile reabsorbirt, während der Rest davon mit dem unresorbirt gebliebenen Theile des Nahrungsschwefels durch die Fäces ausgeführt wird (Zuelzer).

Die relative Menge der Schwefelsäure ist im 24stündigen Harn ziemlich constant. Es verhält sich die Menge des Stickstoffes zu der Menge der Schwefelsäure (SO_3) wie 5 : 1.

Die absolute Schwefelsäuremenge im Harn erreicht bei Gesunden das Maximum während der Verdauungszeit, sinkt etwas in der Nacht und zeigt das Minimum in den Vormittagsstunden. Eingenommene schwefelsaure Salze werden in den folgenden 24 Stunden durch den Harn wieder vollständig ausgeschieden. Reichliches Wassertrinken vermehrt die Ausscheidung auf kurze Zeit, doch sinkt sie in der darauffolgenden Periode um so mehr.

Ausscheidung der Gesammtschwefelsäure in Krankheiten.

Die Grösse der Ausscheidung hängt im Allgemeinen von jenen Momenten ab, welche sich auch bei der Ausscheidung der Phosphate und Chloride geltend machen. Sinkt die Nahrungszufuhr in Krankheiten, so wird auch der der Nahrung entstammende Theil der Schwefelsäure im Harn demgemäss geringer ausfallen, und die zur Ausscheidung gelangende Menge wird hauptsächlich das Oxydationsproduct von Gewebsbestandtheilen repräsentiren. Findet man also bei fieberhaften Krankheiten trotz der Nahrungsentziehung eine Schwefelsäuremenge, welche die Norm erreicht oder übersteigt, dann dürfen wir auf eine Vermehrung des Gewebsumsatzes im Verlaufe der Krankheit schliessen. J. Vogel fand in drei Fällen von Pneumonie SO_3 in 24 Stunden 2·9—3·1—5·7 Grm., Parkes beobachtete ebenfalls eine Vermehrung in Fällen von Typhus, Variola und acutem Rheumatismus.

P. Fürbringer[1]) untersuchte den absoluten und relativen Werth der Schwefelsäureausfuhr durch den Harn im Fieber; hiebei ergab sich 1. dass der Fieberprocess die Procentausscheidung der Schwefelsäure steigert; es wurde gefunden 0·09—0·267% Fieberwerth der SO_3, gegenüber 0·051—0·123% Convalescenzwerth. Diese Steigerung ist theils Folge der directen Schwefelsäureproduction durch das Fieber, theils indirect abhängig von der Verminderung der Tagesmenge des Harnes; 2. dass der Fieberprocess

---

[1]) Centralbl. für medic. Wissenschaft. 1877, 865. — Virchow's Archiv. Bd. LXXIII, 39.

auch die absolute Ausfuhr der Schwefelsäure steigert.

Im typhösen Fieber fand Robin[1]) während des pyretischen Stadiums der Krankheit eine Steigerung der absoluten, manchmal auch der relativen Schwefelsäureausfuhr, während der Deverfescenz und Convalescenz desselben im Einklange mit Fürbringer und Zuelzer ein Sinken der relativen Schwefelsäure unter die Norm.

Bei chronischen Krankheiten liegen über das Verhalten der Schwefelsäureausscheidung nur vereinzelte Beobachtungen vor. Bei den verschiedenen nephritischen Zuständen fand Dickinson den Schwefelsäuregehalt des Harnes constant vermindert, jedoch weit weniger als den Phosphorsäuregehalt; in verschiedenen Hautkrankheiten, speciell bei Eczem, beobachtete Beale beträchtliche Zunahme der Schwefelsäure im Harne.

Chemisches Verhalten, Nachweis und Bestimmung der Schwefelsäure.

Die neutralen Salze der Sulfate sind in Alkohol und Aether unlöslich. Beim Glühen für sich werden sie nicht zerlegt, beim Glühen mit Kohle oder mit verkohlten organischen Stoffen werden sie zu Sulfiden reducirt und entwickeln dann beim Zusatz von Salz- oder Schwefelsäure Schwefelwasserstoffgas.

Die Lösungen der Sulfate werden gefällt: 1. Durch Bariumchlorid oder Bariumnitrat. Der entstehende Niederschlag von Bariumsulfat ist feinpulverig und wird erst durch langes Kochen mit heissem Wasser zu einem feinkörnigen Niederschlag umgewandelt, der nun nicht mehr durch das Filter geht, er ist unlöslich in Salz- und Salpetersäure. 2. Durch Bleiacetat, der entstehende feinkörnige Niederschlag von Bleisulfat ist unlöslich in Wasser oder verdünnten Säuren.

Nachweis im Harne. Selbst in sehr verdünnten Lösungen schwefelsaurer Alkalien, also auch im Harne, erzeugt Chlorbarium einen weissen feinpulverigen Niederschlag von schwefelsaurem Baryt, SO_4Ba. Man versetzt daher 5—10 Ccm. Harn in einer Eprouvette zunächst mit verdünnter Salzsäure bis zur saueren Reaction, um die Fällung der Kohlensäure und Phosphorsäure als neutrale Barytsalze zu vermeiden und fügt dann die Chlorbariumlösung hinzu; der entstehende Niederschlag deutet mit Gewissheit auf die Anwesenheit von Schwefelsäure. Sind nur Spuren von Alkalisulfaten vorhanden, so tritt nur eine Trübung ein und der Niederschlag setzt sich erst nach längerem Stehen ab.

Das Verhalten der aromatischen Aetherschwefelsäuren s. pag. 105.

Bestimmung der Gesammtschwefelsäure (a + b) im Harne.

100 Ccm. filtrirter Harn werden in einem Becherglase mit Salzsäure bis zur stark saueren Reaction versetzt und am Wasserbade so lange erhitzt, bis die entstehende dunkelbraune Färbung und der

---

[1]) Essai d'urologie chimique. Paris 1877.

Geruch nach Phenolen anzeigen, dass die Zersetzung der gebundenen Schwefelsäure vor sich gegangen ist. Hierauf fügt man zur Harnflüssigkeit Chlorbariumlösung im geringen Ueberschuss zu und erhitzt für längere Zeit, um eine vollkommene Abscheidung des gebildeten Bariumsulfates zu bewirken. Nachdem sich das Bariumsulfat vollständig abgesetzt hat und die darüberstehende Flüssigkeit klar geworden ist, giesst man dieselbe durch ein Filter ab, übergiesst den Niederschlag mit siedendem Wasser, giesst nach dem Absitzen wieder durch das Filter ab und wiederholt dies, bis im Waschwasser keine Chloride mehr nachweisbar sind; nun bringt man den Niederschlag auf ein kleines Filter von bekanntem Aschengehalte. Um die harzigen Substanzen, die sich mit dem Niederschlage abgeschieden haben, zu entfernen, wird man nun mit heissem Alkohol nachwaschen und schliesslich mit wenig Aether, um das Trocknen des Niederschlages zu beschleunigen. Ist der Niederschlag vollkommen trocken, so wird er über schwarzem Glanzpapier — welches das Sammeln etwaiger Verluste ermöglicht — von dem Filter in einen gewogenen Platintiegel gebracht. Das Filter wird vorsichtig zusammengefaltet und auf dem Deckel des Platintiegels mit der Gasflamme vollständig verascht, die Asche hierauf in den Tiegel gebracht und nun der Niederschlag anfangs gelinde, später stark zum Glühen erhitzt. Da sich aus dem Harn mit dem schwefelsauren Baryt auch organische Substanzen niederschlagen, so wird durch diese beim Glühen etwas Bariumsulfat zu Bariumsulfid reducirt. Man setzt daher, nachdem der Tiegel erkaltet, dem Niederschlage einige Tropfen verdünnter Schwefelsäure zu, verdampft vorsichtig die überschüssige Schwefelsäure und glüht zum Schluss wieder. Nun lässt man den Tiegel im Exsiccator erkalten und wägt.

Zieht man vom Totalgewicht der letzten Wägung das Gewicht des leeren Platintiegels mehr der Filterasche ab, dann erhält man als Rest das Gewicht des SO_4Ba, welches durch Multiplication mit 0·3433 in den entsprechenden Werth von SO_3 umgerechnet wird.

Bestimmung der „präformirten“ (a) und „gebundenen“ (b) Schwefelsäure in einer Harnportion.

Will man die Menge der gebundenen Schwefelsäure im Harn kennen lernen, um aus derselben auf die Menge der bindenden aromatischen Paarlinge schliessen zu können, dann kann man entweder die präformirte und gebundene Schwefelsäure nach Baumann in derselben Harnportion bestimmen, oder man ermittelt den Gehalt an Gesammtschwefelsäure und den an gebundener Schwefelsäure in gesonderten Harnportionen. Die Differenz zwischen Gesammtschwefelsäure und „gebundener Schwefelsäure“ ergibt die „präformirte“ Schwefelsäure.

Princip. Da keine der bis jetzt gefundenen gepaarten Schwefelsäuren bei einstündigem Erwärmen des mit verdünnter Essigsäure versetzten Harnes zerlegt wird, dieselben aber sämmtlich gespalten werden, wenn sie in einer Lösung, die nur eine ganz geringe Menge Salzsäure

enthält, einige Minuten erwärmt werden, so wird die präformirt im Harne enthaltene Schwefelsäure in essigsaurer Lösung mit Bariumchlorid ausgefällt werden. Das essigsaure Filtrat enthält noch die ganze gebundene Schwefelsäure, und wenn man es mit Salzsäure erwärmt, so fällt schwefelsaurer Baryt aus, welcher ausschliesslich der gebundenen Schwefelsäure entspricht.

Ausführung. 50 Ccm. Harn werden nach starkem Ansäuern mit Essigsäure mit einem gleichen Volumen Wasser und Chlorbarium im Ueberschuss versetzt und auf dem Wasserbade erwärmt, bis sich der Niederschlag klar abgesetzt hat, was nach $\frac{1}{2}$—$\frac{3}{4}$ Stunden der Fall ist. Der abfiltrirte Niederschlag wird erst mit Wasser, dann mit warmer verdünnter Salzsäure und zuletzt wieder mit Wasser ausgewaschen, wodurch etwaiger oxalsaurer Kalk (phosphorsaures Eisen) und Harnsäure entfernt werden. Der nun völlig reine schwefelsaure Baryt wird geglüht und gewogen, sein Gewicht gibt die Menge der in Form von Alkalisulfat im Harne enthaltenen „präformirten" Schwefelsäure.

Das mit dem Waschwasser vereinigte Filtrat wird noch mit etwa ein Achtel seines Volums an concentrirter Salzsäure versetzt und längere Zeit erwärmt. Hiebei färbt sich die Flüssigkeit mehr oder weniger dunkel. Der nun entstehende Niederschlag enthält neben schwefelsaurem Baryt braune, harzige Substanzen, die nach dem Abfiltriren durch Waschen mit heissem Alkohol zum grössten Theil entfernt werden können; zuletzt wird der Niederschlag wieder mit heissem Wasser ausgewaschen. Das Gewicht des zweiten Niederschlages von schwefelsaurem Baryt ergibt die Menge der im Harne enthaltenen „gebundenen" Schwefelsäure.

Der Niederschlag von schwefelsaurem Baryt wird in beiden Fällen getrocknet, im Platintiegel geglüht und gewogen. 1 Gewichtstheil SO_4Ba entspricht 0·3433 Gewichtstheilen SO_3.

Als approximative Bestimmungsmethode der Gesammtschwefelsäure empfiehlt P. Fürbringer[1]) dem Praktiker, „dem Schmelztiegel und Wage nicht zu Gebote stehen", folgendes Verfahren: Man nehme nicht unter 300 Ccm. Harn, verdünne denselben mit Wasser, wenn er zu concentrirt ist, versetze mit Salzsäure und erhitze zum Kochen; fällt man die heisse Lösung mit Bariumchlorid und lässt genügend Zeit zum Absitzen, dann erhält man einen gleichmässigen Niederschlag von schwefelsaurem Baryt. Von diesem wird nun die überständige Flüssigkeit vorsichtig abgegossen und der Niederschlag in möglichst enge, graduirte Stehcylinderchen gespült. Schon nach einigen Stunden kann man hier das obere Niveau des Niederschlages ablesen, und wenn man im Besitze auch nur einer Wägung dieser Fällung ist, während längerer Versuchsreihen die Höhe des Niederschlages in Gewicht desselben umsetzen. Die nur bei sehr harnsäurereichen Harnen mitfallende Harnsäure alterirt die Genauigkeit des Verfahrens in kaum merklichem Grade.

§. 38. Kieselsäure, Salpetersäure und salpetrige Säure.

Kieselsäure wurde zu 0·03 Grm. im Liter Harn gefunden, es ist dies die mittlere Menge, in welcher dieselbe auch im Trinkwasser auftritt.

Man löst die mit kohlensaurem Natronkali aufgeschlossene Schmelze der Harnasche in Salzsäure, dampft die Lösung auf dem Wasserbade bis zur Trockne

---

[1]) Virchow's Archiv. LXXIII, 42.

ab und versetzt wieder mit etwas Salzsäure und Wasser zur Abscheidung der Kieselsäure, welche nunmehr auf dem Filter gesammelt wird.

Die salpetersauren Salze, welche jeder Harn in geringer Menge enthält, stammen höchst wahrscheinlich aus dem Trinkwasser und aus den Nahrungsmitteln, die wir geniessen. Bei beginnender Gährung des Harnes werden in diesem die salpetersauren Salze zu salpetrigsauren reducirt. Die Reactionen auf letztere zeigt der Harn nämlich immer erst zwei bis drei Tage nachdem er gelassen wurde, zuweilen auch früher, wohl nie später, und zwar ist eine gleichmässige Trübung des anfangs klaren Harnes durch Spaltpilze als Zeichen des Auftretens vorhanden. Dadurch erscheint die Bildung der salpetrigen Säure als eine Fermentwirkung von Spaltpilzen, aus dem wahrscheinlich in jedem Harne vorkommenden Salpeter, wahrscheinlich; doch kann auch salpetrige Säure zum kleinen Theile im frischen Harne enthalten sein. Die salpetrige Säure nimmt mit der Zunahme der Harnfäulniss bis zum völligen Verschwinden ab, sie kann aber noch vorhanden sein, wenn der Harn bereits alkalisch reagirt. S. Röhmann [1]: „Ueber saure Harngährung."

Schönbein hat die salpetersauren Salze im frischen Urin nachgewiesen, indem er denselben mit Kali versetzte und eindampfte. Der Rückstand, mit Schwefelsäure behandelt, entwickelt bei Gegenwart von Alkalichloriden aus den salpetersauren Salzen Untersalpetersäure, welche Jodkaliumkleister bläuen und Indigopapier bleichen. Warington bestimmte die tägliche Menge von Salpetersäure im Harn zu 0·05—0·1 Grm.

Auf salpetrige Säure wird geprüft, indem man den Harn mit Jodkaliumkleister, der mit verdünnter Schwefelsäure schwach angesäuert ist, zusammenbringt. Dieser wird durch die geringste Menge salpetrigsaurer Salze tiefblau gefärbt.

§. 39. Natrium und Kalium.

Von diesen Alkalimetallen, welche den grössten Theil der im Harne vorkommenden metallischen Bestandtheile ausmachen, erscheint im normalen Harn das Natrium stets in etwas grösserer Menge wie das Kalium.

Den beiden Metallen kommt in den Geweben bekanntlich eine functionell verschiedene Rolle zu, die sich im Grossen darin ausdrückt, dass das Kalium in den organisirten Gewebstheilen, — Blutkörperchen und Muskelzellen — vorkommt, während das Natrium im umgebenden Plasma, im Chylus, in der Lymphe in vorwiegender Menge zu finden ist. Neben diesem antagonistischen Verhalten durch die Vertheilung auf Gewebe und Plasma, zeigen die beiden Alkalimetalle auch in den Organgruppen selbst eine eigenthümliche Vertheilung. So finden wir im Muskelfleisch die Menge von Kalium 5—6mal so gross, als die des Natriums, während sie in der Gehirnsubstanz das Dreifache desselben beträgt; hingegen ist im Totalblut die Menge des Natriums mehr als dreimal so gross, als die des Kaliums.

Im 24stündigen Harn gesunder, nicht fiebernder Menschen fand Salkowski folgende absolute Mengen in Na_2O und K_2O. 1. An sich selbst bei gemischter Kost, Fleisch etwas vorwiegend, 3·925—4·744 Na_2O und 2·859—3·130 K_2O. 2. Bei einem 25jähr. Mann, syphilitisch, an Albuminaten arme Kost, 5·116—7·038 Na_2O und 1·638—1·907 K_2O. 3. Bei einer 27jähr. Frau, reichliche Kost,

[1] Zeitschr. für physiol. Chemie. V, 94.

aber kein Fleisch, 7·095—8·188 Na_2O und 2·810—4·225 K_2O. 4. Bei derselben, Kost mit Fleisch, 5·513—7·977 Na_2O und 3·100—4·228 K_2O.

Nach Dehn[1]) beträgt im Mittel aus 7 Bestimmungen die tägliche Ausscheidung an K_2O 2·9 Grm., Ausscheidung in grösserer Menge ist durch die Art der aufgenommenen Nahrung bedingt. Unter gewöhnlichen Umständen fand er das Verhältniss von Na zu K im Harne gleich 1·35 : 1. Durch gesteigerte Wasseraufnahme wird die Kaliabgabe durch den Harn vermehrt.

Wird Chlorkalium in abnorm grosser Menge in den Körper eingeführt, so wird nicht allein diese, sondern noch ein Plus vom Körper wieder abgegeben; zugleich wird dem Körper Chlornatrium entzogen. Nach den Versuchen von Bunge hat eine erhöhte Kaliummenge in der Nahrung eine erhöhte Natriumausscheidung im Harne zur Folge.

Um aus den relativen Werthen des Na und des K Schlüsse auf die Art des Zersetzungsvorganges in den Geweben ziehen zu können, benützt Zuelzer die Phosphorsäure als Indicator. Wie sich aus der Tabelle auf pag. 136 ergibt, ist diese in den Körpergeweben in einer analogen Vertheilung, wie das Kalium. Der relative Werth der Phosphorsäure beträgt in den Muskeln 15, im Gehirn 45, ist also in den nervösen Organen 3mal so gross wie im Muskel; ebenso verhält sich der relative Werth des Kaliums, welcher im Muskelfleisch 9 und im Gehirn 24 beträgt. Für die Ausscheidung des Natriums lässt sich in der gleichen Weise die des Chlor verwerthen, weil die relativen Mengenverhältnisse beider zum Stickstoff im Muskelfleisch und Gehirn parallel gehen und im Blute gleichwerthig erscheinen.

Bezüglich der Ausscheidung der Alkalisalze im Harne Fiebernder fand Salkowski[2]), dass bei Pneumonie, Febris recurrens, Erysipelas die Menge des im Harne ausgeschiedenen Kali an Fiebertagen gewöhnlich das 3- bis 4fache, im Maximum fast das 7fache von einem fieberfreien Tag betrug. Dieselbe sank nach der Krise bis auf ein Minimum, um in der Reconvalescenz allmälig wieder zu steigen, bis sie in Folge der vermehrten Nahrungsaufnahme selbst einen höheren Werth erreichte als im Fieber. Gerade umgekehrt verhält sich das Natron, indem die Ausscheidungscurve desselben parallel mit der des Chlors verläuft, so dass sich die Regel aufstellen lässt, dass jeder Fiebernde mehr Kali als Natron, jeder Reconvalescent mehr Natron als Kali ausscheidet. Dieses Verhalten erklärt sich daraus, dass im Fieber ein erhöhter Umsatz jener Gewebe stattfindet, in deren Asche das Kali das Natron überwiegt — Blutkörperchen, Muskel- und Nervengewebe — mit dessen Nachlass sinkt die Ausscheidung des Kali, bis sie durch vermehrte Nahrungsaufnahme wieder steigt.

Auch bei Typhuskranken, welche in den diarrhoischen Stühlen, wie Salkowski fand, viel Kalisalze verlieren (Schmidt fand einen höheren Natrongehalt diarrhoischer Stühle) und welche wegen der langen Dauer der Krankheit für

[1]) Archiv f. ges. Phys. XIII, 353.
[2]) Virchow's Archiv. Bd. LIII, pag. 209.

Stoffwechseluntersuchungen ungünstige Verhältnisse darbieten, wurde immerhin die relative Vermehrung des Kalis während des Fiebers sowohl bei Ileotyphus, als Typhus exanthematicus nachgewiesen.

Chemische Eigenschaften, Nachweis und Bestimmung von Natrium und Kalium.

Selbst concentrirte Lösungen der Natriumsalze werden durch Platinchlorid oder Weinsäure nicht gefällt. Nur Kaliumpyroantimoniat fällt neutrale oder schwach alkalische Natriumsalze als weisses Natriumpyroantimoniat. Am Platindraht in die Gasflamme gebracht, ertheilen die Natriumsalze derselben eine intensive gelbe Färbung.

Das Kalium wird aus nicht sehr verdünnten Lösungen seiner Salze gefällt.

1. Durch Platinchlorid in Form eines gelben Niederschlages von Kaliumplatinchlorid $(KCl)_2PtCl_4 = K_2PtCl_6$, welcher wenig löslich im Wasser, in Alkohol und Aether fast ganz unlöslich ist.

2. Durch Weinsäure im Ueberschuss, in Form eines weissen krystallinischen Niederschlages von Kaliumbitartrat, welcher in 180 Th. kalten Wassers, sowie in Alkalien löslich ist. In nicht sehr concentrirten Lösungen wird durch Umschütteln oder durch Reiben mittelst eines Glasstabes an der Wand des Gefässes die Bildung des Niederschlages beschleunigt.

3. Erhitzt man Kaliumsalze am Platindraht in der farblosen Gas- oder Spiritusflamme, so färben sie dieselbe violett. Diese Reaction wird schon durch die geringste Menge von Natriumsalzen verdeckt. Betrachtet man jedoch eine durch beide Salze gefärbte Flamme durch ein blaues Glas, so lässt dieses nur die violetten Strahlen des Kaliums, nicht aber die gelben Strahlen des Natriums durch.

Der Nachweis des Natriums wird zumeist durch die Flammenreaction in der Harnasche geführt.

Zum Nachweis des Kaliums im Harne bedient man sich mit Vortheil des folgenden auf die sub 2 angegebene Reaction basirten Verfahrens. Man verdunstet 100—150 Ccm. Harn auf ein Achtel des ursprünglichen Volums, lässt erkalten, filtrirt und versetzt das Filtrat mit einer concentrirten Weinsäurelösung im Ueberschuss. Nach 10stündigem Stehen an einem kühlen Ort ist die Ausscheidung des sauren weinsauren Kalis beendigt.

Bestimmung von Natrium und Kalium.

Man nimmt 30—40 Ccm. Harn, bei sehr dünnen Harnen die 3—4fache Menge, und versetzt dieselbe mit dem gleichen Volum einer Barytmischung (s. pag. 50), lässt einige Zeit stehen, filtrirt, misst vom Filtrat 50 Ccm., entsprechend 25 Ccm., vom Harn ab und verdunstet diese in einer Platinschale auf dem Wasserbade bis zur Trockne.

Bei sehr concentrirten Harnen muss man sich überzeugen, dass im Filtrate nach weiterem Zusatz von Barytmischung keine weitere Fällung erfolgt. Ist der

Harn schon von Vornherein alkalisch, dann wird die abgemessene Menge auf dem Wasserbade so weit eingedampft, bis alles kohlensaure Ammoniak sich verflüchtigt und der Harn wieder saure Reaction angenommen hat, und dann auf das frühere Volumen verdünnt.

Der trockene Rückstand des Filtrates wird mit Vorsicht zunächst verkohlt und dann verascht, wobei man ein zu starkes Glühen vermeiden muss, um nicht durch das Verflüchtigen der Chloralkalien Verluste zu erleiden. Das vollständige Einäschern wird durch einen Zusatz einer geringen Menge von chemisch-reinem salpetersaurem Ammon zum abgekühlten Rückstande und durch nachheriges vorsichtiges Glühen wesentlich beschleunigt. Der Glührückstand wird nun mit heissem, mit Salzsäure angesäuertem Wasser gelöst, hierauf mit Ammoniak und kohlensaurem Ammon so lange versetzt, als dadurch noch ein Niederschlag entsteht, filtrirt und der Niederschlag mit heissem Wasser bis zum Verschwinden der Natriumreaction gewaschen. Das Filtrat wird nun mit Salzsäure bis zur sauren Reaction versetzt und abermals in der Platinschale bis zur Trockne verdampft. Nun wird der Rückstand über freiem Feuer wieder mit der grössten Vorsicht, um Verluste durch Decrepitiren zu vermeiden, erhitzt, so lange bis sämmtliches Ammoniumchlorid verflüchtigt ist. Der Rückstand muss in wenig Wasser vollkommen löslich sein. Die Lösung desselben wird in einem gewogenen Platintiegel zur Trockne verdampft, nochmals mässig geglüht, im Exsiccator erkalten gelassen und rasch gewogen. Man erhält so sämmtliches Kalium und Natrium in Form von Chlorid.

Zur Trennung beider löst man die gewogene Menge der Chloralkalien mit der möglichst geringen Menge Wasser in einer Glasschale und versetzt nun mit einer Platinchloridlösung von bekannter Concentration. Nachdem vollständig ausgefällt wurde, lässt man vor Allem zum Behufe einer vollständigen Trennung des Kaliums vom Natrium, die Lösung von $PtCl_6Na_2$ durch das früher bei 100° C. getrocknete und gewogene Filter durchlaufen; hierauf wird mit einer Mischung von 2 Th. Wasser und 1 Th. Alkohol das Filter gewaschen, dann weiter mit gleichen Theilen Alkohol und Wasser in der Glasschale der Niederschlag decantirt, schliesslich mit einer Mischung von Alkohol und Aether daselbst so lange gewaschen bis die Flüssigkeit farblos abläuft und erst jetzt bringt man den aus $PtCl_6K_2$ bestehenden Niederschlag sorgfältigst auf das Filter. Filter und Niederschlag werden bei 100° C. getrocknet und gewogen.

Es entsprechen 100 Gewichtstheilen Kaliumplatinchlorid 30·51 Gewichtstheile Kaliumchlorid; zieht man die gefundene Menge an Kaliumchlorid von der Gesammtmenge der früher gewogenen Chloralkalien ab, dann findet man aus der Differenz die Menge des Chlornatriums.

Die gefundene Menge Chlorkalium gibt, mit 0·52345 multiplicirt, die entsprechende Menge Kalium. Das Chlornatrium, mit 0·39390 multiplicirt, die entsprechende Menge Natrium.

Zuelzer führt die indirecte Bestimmung von Kalium und Natrium in folgender Weise aus: 20—30 Ccm. Harn werden mit Barytwasser versetzt, durch einen Kohlensäurestrom der überschüssige Baryt gefällt, eingedampft, mit heissem Wasser aufgenommen, in die gewogene Platinschale filtrirt, der Barytniederschlag

gut ausgewaschen, zum Filtrat vorsichtig Schwefelsäure zugesetzt, eingedampft, zur Entfernung der überschüssigen Schwefelsäure mit kohlensaurem Ammoniak behandelt, eingedampft, geglüht und gewogen. Nachdem dadurch die Summe der schwefelsauren Alkalien bestimmt ist, werden sie in kochendem Wasser gelöst und die Schwefelsäure als Barynmsalz bestimmt und aus beiden Bestimmungen die Menge von Natrium und Kalium berechnet.

Wenn S das Gewicht von Natrium- (x) und Kaliumsulfat (y) und s die gefundene Menge Schwefelsäure bezeichnet, so ist

$$x = \frac{s - 0{\cdot}459198 \times S}{0{\cdot}10419}$$

$$y = S - x.$$

§. 40. Ammonium.

Ein Theil des im Harn auftretenden Ammoniaks wird ohne Zweifel von Aussen — mit den Nahrungsmitteln, den Getränken, auch durch das Athmen einer ammoniakhaltigen Luft — dem Körper zugeführt. So kann z. B. durch den Genuss von Rettigen, die sehr reich an Ammoniak sind, die tägliche Ausscheidungsmenge des Ammoniaks im Harn bis auf 1 Grm. gesteigert werden, ebenso durch den Aufenthalt in einer mit Tabakrauch gefüllten Atmosphäre.

Als wichtigste Quelle des Ammoniaks im normalen Harne müssen wir jedoch auch einen Theil des aus den Zerfallproducten des Eiweisses entstammenden Stickstoffes, welcher neben Harnstoff, Harnsäure und anderen stickstoffhaltigen Substanzen eben als Ammoniak ausgeschieden wird, auffassen. Die Momente, welche hierbei gerade die Ausscheidung einer bestimmten Menge Stickstoffes in dieser Form bewirken, sind nur zum Theil gekannt. Versuche von Walter und Schmiedeberg und von Hallervorden ergaben, dass durch Einführung von Säure in den Magen die Ammoniakausscheidung im Harne gesteigert wird und die Alkalescenz des Blutes sich dabei nicht wesentlich ändert, demnach erscheint das Ammoniak als Sparer der fixen Alkalien, welche in diesem Falle den Geweben entzogen hätten werden müssen, um die in den Kreislauf gelangte Säure zu neutralisiren (s. pag. 24).

Im Mittel aus 9 Tagen wurden nach den Untersuchungen von Coranda täglich ausgeschieden 0·3998 Grm. Ammoniak auf 1727 Ccm. Harn. Für gemischte Diät war der gefundene Werth grössser; er betrug im Mittel täglich 0·6422 Grm. Ammoniak für 1862 Ccm. Harn und stimmt überein mit der von v. Knieriem gefundenen Mittelzahl. Einen fast gleichen Werth fand auch Neubauer: 0·6137 Grm. Ammoniak bei einer täglichen Harnausscheidung von 1558 Ccm. Am grössten war die Ammoniakausscheidung an den Tagen, an welchen reine Fleischdiät verabfolgt wurde, nämlich in 1990 Ccm. Harn durchschnittlich 0·875 Grm. Ammoniak. Setzt man die an den Tagen mit reiner Pflanzenkost gefundene Ammoniakmenge = 1, so ergibt sich, dass die Ammoniakausscheidung bei Pflanzenkost zu der bei gemischter Diät und bei reiner Fleischnahrung sich verhält wie 1 : 1·6 : 2·1.

Für den Pflanzenfresser (Kaninchen) zeigte Salkowski, dass die Base, an welche eine eingegebene Mineralsäure im Harne gebunden wiedererscheint, nicht Ammoniak ist, ja dass Ammonsalze sowohl im normalen alkalischen, als im sauren Kaninchenharne nur spurweise vorkommen; auch gehen Kaninchen bei blosser Fleischnahrung ohne nachweisbare Todesursache zu Grunde.

Verhalten der Ammoniakausscheidung im Urin. 1. Bei acuten fieberhaften Krankheiten fand Duchek eine Steigerung der Ammoniakausscheidung parallel mit der Intensität der Krankheitserscheinungen. Zur Erklärung des Verhaltens der Ammoniakausscheidung im Fieber weist Hallervorden darauf hin, dass das Ammoniak ein Schutzmittel der Blut- und Gewebsalkalien ist und der Neutralisirung frei werdender Säuren dient. Gesteigerte Ammoniakausscheidung ist also ein Symptom gesteigerter Säureausfuhr. Da nun im Fieber die Nahrungszufuhr eine verminderte ist, so kann nur der Zerfall der Gewebe in Betracht kommen, welcher, wie bekannt, dem Organismus gegenüber als saure Nahrung functionirt.

Bei Pneumonie bestimmte Duchek das Maximum an NH_3 am vierten Krankheitstage mit 1·97 Grm. im 24stündigen Harne.

Hallervorden bestimmte als Maxima in zwei Fällen von Pneumonie 1·67 und 1·9 Grm. NH_3, für die Pleuritis 2·0, für Recurrens 1·4—1·9, für Intermittens 0·8. Durch kalte Bäder erfolgte eine Herabminderung unter die Norm, entsprechend dem Sinken der Temperatur und des Stoffwechsels.

Bei Infectionskrankheiten, namentlich bei Typhus, fand Koppe ebenfalls den Ammoniakgehalt des Harnes bedeutend erhöht.

Beim Diabetes mellitus ist die Ausscheidung des Ammoniaks in den meisten Fällen bedeutend gesteigert.

Boussingault fand bei Männern 1·2—1·6‰ NH_3, Koppe eine Verminderung des procentischen Verhältnisses — 0·3‰, während die absolute Menge gesteigert war und im Durchschnitt 1·9 Grm. pro die betrug. Für denselben Zeitraum fand Adamkiewicz bei einem schweren Diabetes 0·333, bei einem leichten 0·544. Hallervorden beobachtete in 9 Fällen ein Schwanken zwischen 10·13 und 5·96 Grm. NH_3 pro die.

Bei der Leukämie fand Hallervorden die Ammoniakausscheidung vermindert.

Auffallend ist die starke Vermehrung des durch den Urin entleerten Ammoniaks in einem Falle von interstitieller Hepatitis zwischen 1·4—2·5 pro die in einer 10tägigen Beobachtungsreihe (s. pag. 40).

Die in 4 Fällen von Nephritis chronica diffusa von Hallervorden beobachteten Durchschnittszahlen der Ammoniakausscheidung waren ganz normale (0·889, beziehungsweise 0·777, 0·48, 0·577 Grm. pro die), nur einmal wurden 1·5 Grm. pro die gefunden; doch sank die Menge, nachdem constante Milchdiät eingehalten worden war.

Chemisches Verhalten, Nachweis und Bestimmung des Ammoniums.

Chemisches Verhalten. 1. Sämmtliche Salze des Ammoniums sind in gelinder Hitze entweder mit oder ohne Zersetzung flüchtig. Die neutralen Verbindungen des Ammoniums mit starken Säuren verändern die Farbe des Lackmuspapieres nicht.

2. Versetzt man Ammonsalze in Lösung mit Kalkmilch, so wird nach längerem Stehen das Ammonium aus seinen Verbindungen gasförmig frei und gibt sich durch seinen eigenthümlichen Geruch, durch seine Reaction auf feuchtes Curcumapapier, welches dabei braun gefärbt wird, zu erkennen.

3. Bringt man in die Nähe von freiem, gasförmigem Ammon einen mit flüchtigen Säuren (Salzsäure, Salpetersäure, Essigsäure) befeuchteten Glasstab, so bilden sich Nebel, welche durch die beim Zusammentreffen der Gase in der Luft entstehenden Salze bedingt sind. Mit Salzsäure gelingt diese Reaction am leichtesten; mit Essigsäure ist man vor Täuschungen sicher.

4. Platinchlorid fällt Ammoniumsalze ebenso, wie die Kaliumsalze, als gelben Niederschlag von Ammoniumplatinchlorid, $PtCl_4(NH_4Cl)_2$, welcher wie die entsprechende Kaliumverbindung aus unter dem Mikroskop erkennbaren Octaedern besteht. Der Platinsalmiak löst sich in 150 Th. kaltem, in 80 Th. kochendem Wasser und ist unlöslich in Alkohol und Aether; er entwickelt beim Glühen Stickstoff, Chlorwasserstoff und Ammoniak und hinterlässt Platinschwamm.

Nachweis. Im frischen neutralen und sauren Harne prüft man auf Ammoniak, indem man denselben mit einer Mischung von Bleizuckerlösung und Bleiessig fällt, das Filtrat in einem flachen Kolben in der Kälte mit Kalkmilch versetzt, den Kolben mit einem Stopfen verschliesst, an dem ein angefeuchteter Streifen von Curcumapapier so befestigt ist dass derselbe die Flüssigkeit nicht berührt. Die Bräunung des Papieres zeigt die Gegenwart von Ammoniak an.

Bestimmung des Ammoniums im Harne nach Neubauer.

Das ursprünglich von Schlösing angegebene Verfahren beruht darauf, dass eine wässerige Lösung, die freies Ammoniak enthält, dasselbe schon in kurzer Zeit an der Luft verdunsten lässt, und dass in einem abgeschlossenen Raume, in welchem sich Ammoniak befindet, dieses von verdünnter Schwefelsäure vollkommen absorbirt wird. Ist diese Schwefelsäure titrirt, so wird durch das absorbirte Ammoniak ein äquivalenter Theil der Säuremenge gesättigt, welchen man durch Zurücktitriren der nichtgesättigten Säure mit Natronlauge von bekanntem Gehalt erfahren kann.

Erfordernisse.

1. Normalschwefelsäure.
2. Möglichst frisch bereitete Kalkmilch.
3. Normalnatronlauge.
4. Rosolsäuretinctur. Man löst 1 Grm. käufliche Rosolsäure in etwa 100 Ccm. Alkohol.

Ausführung. Auf eine mattgeschliffene Glasplatte stellt man eine Krystallisirschale, in welcher sich 10 oder 20 Ccm. filtrirten eiweissfreien Harnes befinden. Ueber dieser Schale ruht auf einem gläsernen Dreieck ein flaches Gefäss mit niedrigen Rändern, in welchem 10 Ccm. Normal-Schwefelsäure sich befinden. Ueber das Ganze

wird eine unten abgeschliffene, mit Talg bestrichene, hermetisch schliessende Glasglocke gestülpt. Knapp bevor diese aufgesetzt wird, bringt man zu dem Harn 15—20 Ccm. Kalkmilch mittelst einer Pipette, überzeugt sich nochmals, ob der Apparat gut schliesst und lässt 48 Stunden stehen. Nach dieser Zeit wird der ungesättigte Theil der Normal-Schwefelsäure mit Normal-Natronlauge zurücktitrirt und berechnet.

Für einen leicht zersetzbaren Harn räth Neubauer an, mit der Mischung von Bleizucker und Bleiessig die Farb- und Extractivstoffe des Harnes zu fällen und im Filtrate in der oben angegebenen Weise das Ammoniak zu bestimmen.

Nach den Erfahrungen von Munk und Coranda reicht der Zeitraum von 48 Stunden nur für wenige Urine, z. B. für manche diabetische, zur vollständigen Abgabe des Ammoniaks hin. Dies wird aber nach 3—4 Tagen meist vollständig ermöglicht.

Herstellung der Lösungen.

a) Normal-Schwefelsäurelösung. Man prüft das specifische Gewicht einer mässig concentrirten Schwefelsäure, sucht in einer Tabelle nach den Gewichtsprocenten an SO_3, welche demselben entsprechen und nimmt eine Menge davon, welche 40 Grm. SO_3 oder etwas mehr enthält. Hätte man eine Schwefelsäure von specifischem Gewicht 1·388 bei 15° C., dann würden 100 Ccm. derselben 40 Grm. SO_3 enthalten. Diese 100 Ccm. werden nun vorsichtig auf 1 Liter Flüssigkeit verdünnt, und nun bestimmt man in 10—20 Ccm. derselben durch Fällung mit Chlorbarium den Gehalt an Schwefelsäure durch Wägen. Hat man so gefunden, wie viel SO_3 in 20 Ccm. der Probeflüssigkeit enthalten sind, so lässt sich daraus der Gehalt an SO_3 selbstverständlich für 1 Ccm. derselben finden. 1 Ccm. der Normalschwefelsäure soll 0·04 Grm. SO_3 enthalten. Würde die gefundene Menge mehr oder weniger sein, so wird dies als Bruch von 1 Ccm. Normalschwefelsäure ausgedrückt, welcher entsprechend grösser oder kleiner als 1 ist. 1 Ccm. Normalschwefelsäure wird gesättigt von 0·017 Grm. NH_3.

b) Normalnatronlauge. Man bereitet sich eine Lösung aus kohlensäurefreiem Aetznatron. Erhält man verdünntere Lösungen als die Normallauge, dann prüft man, wie viel Cubikcentimeter der vorhandenen Lösung nöthig sind, um 10 Ccm. der Normalschwefelsäure zu sättigen, und berechnet hieraus den Sättigungswerth von 1 Ccm. dieser zur Verfügung stehenden Natronlauge.

Berechnung. Es werden nach Beendigung der Bestimmung zum Sättigen der 10 Ccm. Normalschwefelsäure 9·2 Ccm. Normalnatronlauge — respective eine dieser Menge entsprechende Anzahl Cubikcentimeter Natronlauge von bekanntem Gehalt — verbraucht. Somit sind in dem Versuch 0·8 Ccm. Normalschwefelsäure durch das aus dem Harn frei gewordene Ammoniak gesättigt worden. Es entsprechen aber 0·8 Ccm. Normalschwefelsäure $0·017 \times 0·8 = 0·0136$ Grm. NH_3, welche demnach in 10 Ccm. Harn enthalten waren, was bei einer 24stündigen Harnmenge von 1200 Ccm. $= \frac{0·0136 \times 1200}{10} = 1·632$ Grm. NH_3 ist.

Das eben geschilderte Verfahren gibt beim Menschenharn ganz gute Resultate, ist aber beim Hundeharn mit grossen Unsicherheiten verbunden; für diesen empfiehlt Schmiedeberg die Ammoniakbestimmung mittelst Platinchloridfällung.

§. 41. Calcium.

Der dem Organismus mit der Nahrung direct oder in Form von Kalksalzen zugeführte Kalk wird nur zum Theil resorbirt und im Harn wieder ausgeschieden, ein grosser Theil desselben passirt

den Darmcanal und wird in den Fäces entleert. Unter normalen Verhältnissen scheidet ein Erwachsener täglich zwischen 0·22—0·40 CaO im Harn aus. Immerhin ist der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Kalkausscheidung deutlich ersichtlich, sie ist nach der Hauptmahlzeit am grössten und erreicht in der Nacht ihr Minimum. Nach G. Hoppe-Seyler bewirkt länger dauernde Bettruhe Zunahme der Kalkausscheidung bis 0·74 Grm. CaO im Tage, allmälig scheint aber die Kalkmenge fast wieder abnehmen zu können, so dass zuletzt fast normale Werthe (0·38 CaO) erreicht werden.

Beim Fieber nimmt die Kalkausscheidung in Folge mangelnder Nahrungszufuhr ab; sie ist ferner vermindert bei atheromatösen Processen (Hirschberg), bei Rhachitis (Seemann).

Vermehrte Ausscheidung der Kalksalze im Urin ist bis jetzt beobachtet bei Phthise (Senator, Toralbo[1]), bei Spondylitis (G. Hoppe-Seyler), bei Pseudoarthrose mit sehr weichen Knochen, bei Tumor albus (Soborow), bei Diabetes mellitus, hier stieg die Menge CaO auf 2·58 Grm. im Tag (Toralbo), bei Nervenkrankheiten, besonders bei idiopathischer Chorea (Toralbo); ferner nach Injectionen von Calomel bis zu 0·94 Grm. CaO im Tage (G. Hoppe-Seyler). Beim hungernden Cetti beobachtete J. Munk eine sehr gesteigerte Ausscheidung von Kalk und Magnesia, und zwar offenbar in Folge einer Einschmelzung von Knochengewebe.

Chemisches Verhalten, Nachweis und Bestimmung von Calcium.

I. Die löslichen Calciumsalze werden gefällt:

1. Durch Oxalsäure und oxalsaures Ammon aus neutralen oder durch Essigsäure sauren Lösungen in Form eines weissen, feinkörnigen Niederschlages von Calciumoxalat, der in Wasser und Alkohol, Essigsäure und Ammoniumchloridlösung unlöslich, in Salzsäure und Salpetersäure löslich ist. Der Niederschlag wird beim vorsichtigen Glühen ohne Verkohlen in Calciumcarbonat, bei heftigem Weissglühen in Calciumoxyd verwandelt.

2. Durch Alkalicarbonate in neutraler Lösung als weisses Calciumcarbonat.

3. Natriumphosphat erzeugt in neutralen Lösungen einen gallertigen Niederschlag von Calciumphosphat, der leicht löslich in Säuren, unlöslich in Alkalien ist.

4. Die Gas- oder Weingeistflamme wird von mit Salzsäure befeuchteten Calciumverbindungen, am besten von Calciumchlorid, gelbroth gefärbt.

Für den Nachweis von Calcium löst man den Niederschlag, der sich im Harn nach Zusatz von Ammon im Ueberschuss bildet und der aus den Erdphosphaten besteht, in verdünnter Salz- oder Essigsäure. Aus der Lösung fällt man Calcium durch Zusatz von

[1]) Centralbl. f. klin. Med. XI, 19.

Ammon und oxalsaurem Ammon als krystallinischen Niederschlag von Calciumoxalat.

In der von letzterem abfiltrirten Flüssigkeit scheidet sich nach Zusatz von Ammon im Ueberschuss nach einiger Zeit Magnesium als Magnesiumammoniumphosphat an den Wänden des Gefässes in Krystallen aus, welche unter dem Mikroskope die Sargdeckelform zeigen.

In gleicher Weise weist man in der salzsauren Lösung der Harnasche Calcium und Magnesium nach

I. Bestimmung des Calciums.

a) Titrimetrische Methode von **Neubauer.** Princip. Aus der essigsauren Auflösung des durch Ammoniak aus dem Harne gefällten Calciumphosphats wird durch Ammoniumoxalat alles Calcium als Oxalat gefällt. Durch Glühen geht das Calciumoxalat in Calciumcarbonat und theilweise in Calciumoxyd über, deren Menge durch Salzsäure und Natronlauge, beide von bekanntem Gehalte, bestimmt wird.

Bereitung der Lösungen.

1. Salzsäure von bekanntem Gehalt. Die zu dieser Kalkbestimmung dienende Salzsäure wird nach Neubauer zweckmässig so eingerichtet, dass jeder Cubikcentimeter derselben genau 10 Mgrm. Calciumoxyd entspricht. 1 Liter der Säure muss also 10 Grm. Calciumoxyd oder 18·93 Grm. Natriumcarbonat sättigen. Zur Darstellung einer solchen Säure wägt man zweimal eine genaue Quantität reines, zuvor geglühtes kohlensaures Natron (circa 1—1·2 Grm.) ab, löst jede Portion für sich in einem Kolben in Wasser auf, erhitzt zum Kochen, nachdem die Lösung mit einigen Tropfen Lackmustinctur versetzt ist und lässt darauf die verdünnte Salzsäure so lange zufliessen, bis die blaue Farbe der Lösung in eine zwiebelrothe übergegangen ist, die auch bei weiterem Kochen nicht wieder verschwindet. Mit der zweiten Quantität kohlensauren Natrons wiederholt man den Versuch und berechnet aus den erhaltenen Resultaten, indem man das Mittel von beiden nimmt, den Gehalt der Salzsäure im Liter. Hätte man z. B. gefunden, dass 1 Liter der Salzsäure 35·6 Grm. Natriumcarbonat entspricht, so würden daher 513·7 Ccm. derselben 18·93 Grm. sättigen; man misst daher von der so geprüften Salzsäure 531·7 Ccm. ab, verdünnt diese bis zum Liter und sie hat nun den gewünschten Gehalt. 1 Ccm. derselben entspricht 0·0189 CO_2Na_2 oder 0·010 CaO.

2. Natronlauge von bekanntem Gehalte. Die Natronlauge muss der Salzsäure genau entsprechen. Zugleich ist besonders darauf zu achten, dass sie vollkommen frei von Kohlensäure ist, was man daran erkennt, dass beim Neutralisiren einer gewissen Anzahl Cubikcentimeter Salzsäure mit der gleichen Anzahl Cubikcentimeter Natronlauge die rothe Farbe der Salzsäure sich ohne Uebergang in ein entschiedenes Blau verändert. Gesetzt, man hätte zur Neutralisation von 10 Ccm. Salzsäure 7·5 Ccm. Natronlauge gebraucht, so misst man 750 Ccm. derselben ab und verdünnt diese bis zum Liter.

Ausführung. Man misst 100—200 Ccm. zuvor filtrirten Harnes ab und setzt diesem so lange Ammoniak zu, bis sich ein voluminöser Niederschlag abgeschieden hat. Diesen Niederschlag bringt man durch vorsichtigen Zusatz von Essigsäure wieder in Lösung. Aus dieser Lösung, welche nur Spuren von überschüssiger freier Essigsäure enthalten darf, fällt man das Calcium mit Ammoniumoxalat und lässt das

Glas bedeckt an einem warmen Orte so lange stehen, bis sich der Niederschlag vollkommen abgeschieden hat und die darüber stehende Flüssigkeit klar geworden ist. Nach 6—8 Stunden bringt man den Niederschlag auf ein kleines aschefreies Filter und wäscht mit warmem Wasser gründlich nach. (Filtrat und Waschwasser dienen zur Bestimmung von Magnesium.) Filter sammt Niederschlag bringt man nun noch feucht in einen kleinen Platintiegel, erwärmt vorsichtig, bis Filter sammt Niederschlag vollkommen trocken sind und glüht nachher. Der Inhalt des Platintiegels, der eine Mischung von Calciumcarbonat und Calciumoxyd darstellt, wird vorsichtig in ein kleines Becherglas gespült, hierauf setzt man 10 Ccm. der titrirten Salzäure zu und erwärmt vorsichtig bis Alles gelöst und die Kohlensäure ausgetrieben ist. Nachdem man darauf die Lösung mit einigen Tropfen Lackmustinctur schwach roth gefärbt hat, titrirt man mit der gleichwerthigen Natronlauge den nicht gesättigten Theil der Salzsäure bis zum Blauwerden zurück.

Zieht man die bis zur Neutralisation verbrauchten Cubikcentimeter der Natronlauge von den zugesetzten 10 Ccm. Salzsäure ab, so zeigt die Differenz die Zahl der durch das Calciumoxyd gesättigten Cubikcentimeter Salzsäure an, deren jeder 10 Mgrm. CaO entspricht.

Beispiel. 100 Ccm. Harn, in der eben geschilderten Weise behandelt, ergeben einen Glührückstand, dessen Lösung in 10 Ccm. titrirter Salzsäure, 6·4 Ccm. Natronlauge zur Neutralisation erfordert. Es wurden also durch CaO gesättigt 3·6 Ccm. ClH. Hieraus ergibt sich die Menge an CaO in 100 Ccm. Harn = 3·6 × 0·01 = 0·036 CaO.

Zur Umrechnung von Kalk auf phosphorsauren Kalk dient der Ansatz: 1 Gewichtstheil CaO = 1·845 Gewichtstheile $(PO_4)_2Ca_3$.

b) Bestimmung durch Wägung. Den nach *a)* erhaltenen Niederschlag bringt man auf ein getrocknetes und gewogenes aschefreies Filterchen und nachdem man ihn gut ausgewaschen, kann er bei 100 C. getrocknet und direct als Calciumoxalat von der Formel $C_2O_4Ca + H_2O$ gewogen werden. Es entspricht 1 Gewichtstheil des so zusammengesetzten Niederschlages 0·3836 Gewichtstheilen CaO.

Rascher kommt man zum Ziele, wenn man den Niederschlag sammt Filter im Platintiegel früher bei gelinder Flamme trocknet und dann bis zum constanten Gewicht vor dem Gasgebläse glüht, wobei der oxalsaure Kalk in CaO übergeführt wird.

Stark eiweisshältiger Harn wird zur Ausführung der Kalkbestimmung früher verascht, die Asche in heisser verdünnter Salzsäure gelöst, die klar filtrirte Lösung mit Ammoniak alkalisch gemacht. Mit dem Niederschlage verfährt man wie oben angegeben.

§. 42. Magnesium.

Die vom Erwachsenen im Harn während 24 Stunden entleerte Menge an Magnesia MgO ist etwas grösser als die des Kalkes, sie beträgt 0·4—0·5 Grm. Ueber die Magnesiaausscheidung im Harn ist nur wenig bekannt. Bei Magenkrankheiten, die mit reichlichem Erbrechen

einhergingen, fanden Ebstein, Tollens und Stein Sedimente von Magnesiumphosphat, aber nicht Tripelphosphat, der Harn reagirte durch fixes Alkali intensiv alkalisch.

Chemisches Verhalten, Nachweis und Bestimmung. Die löslichen Magnesiumsalze werden bei Gegenwart von Chlorammonium durch Ammoniak und Natriumphosphat als krystallinischer Niederschlag von Ammoniummagnesiumphosphat $PO_4 \langle^{NH_4}_{Mg}$ (auch Tripelphosphat genannt) gefällt. Demnach sind in jedem Harn, sobald sich bei ammoniakalischer Gährung Ammoniak in demselben bildet, oder nach Zusatz von Ammoniak im Ueberschuss zum sauren Harn die Bedingungen für die Entstehung dieser Krystalle gegeben (s. auch Harnsedimente). Sie sind löslich in Säuren, unlöslich in Ammoniak. Beim Glühen gehen 2 Moleküle Ammoniummagnesiumphosphat durch Abgabe von Ammoniak und Wasser in Magnesiumpyrophosphat über:



$$PO_4\,NH_4\,Mg - 2\,NH_3 - H_2O = P_2O_7\,Mg_2.$$

Nachweis, siehe bei Calcium.

Bestimmung des Magnesiums. Die von Calciumoxalat abfiltrirte Flüssigkeit (s. pag. 169) versetzt man mit Ammon im Ueberschuss, rührt gut um und lässt 12 Stunden wohlbedeckt und ohne Erwärmen stehen. Der Niederschlag aus Ammoniummagnesiumphosphat wird auf ein Filter von bekanntem Aschengehalt gesammelt, mit einer Mischung von 3 Th. Wasser und 1 Th. Ammoniakflüssigkeit so lange gewaschen, bis eine Probe des Filtrates, mit Salpetersäure und Silbernitrat versetzt, keine Opalescenz mehr zeigt. Der gut getrocknete Niederschlag wird vom Filter möglichst gut abgetrennt, in einem Platintiegel vergluht: hierauf wird das Filter auf dem Tiegeldeckel allein verascht und die Asche zu dem Niederschlage gebracht; beide werden nun nochmals geglüht, darnach lässt man im Exsiccator erkalten und wägt. Der aus dem Harn abgeschiedene Niederschlag vom Ammoniummagnesiumphosphat enthält stets organische Substanz, deren Kohle bei Gegenwart von Magnesiumpyrophosphat sehr schwer verbrennt. Man erleichtert die Verbrennung der Kohle, wenn man, nachdem die Filterasche in den Tiegel gebracht wurde, den Inhalt desselben mit einigen Tropfen Salpetersäure versetzt, vorsichtig verdampft und den Rückstand auf's Neue glüht. Aus dem nach Abzug des Tiegelgewichtes und der Filterasche restirenden Magnesiumpyrophosphat berechnet man das Magnesiumoxyd oder das Magnesium. 1 Gewichtstheil $P_2O_7Mg_2$ entspricht 0·36036 MgO und 0·21622 Mg.

§. 43. Eisen.

Wie schon erwähnt (s. pag. 135) ist Eisen im Harne de norma erst nach dem Veraschen desselben nachweisbar. Nach neuesten Untersuchungen[1]) schwankt die Menge im normalen 24stündigen Harn des Menschen bei gemischter Kost zwischen 0·5—1·5 Mgrm. Fe, bei Hungernden sank die Ausscheidung auf 0·392 Mgrm. Im Allgemeinen ist der Nachtharn bedeutend eisenreicher als der Tagesharn; das in morphotischer Form (Epithelzellen) ausgeschiedene Eisen macht etwas über 11% des Gesammtharneisens aus. Bezüglich der Eisenausscheidung in pathologischen Fällen fand Damaskin bei einem Fall von schwerem Icterus normale Mengen; bei parenchy-

[1]) N. Damaskin, Arbeiten des pharmakologischen Institutes in Dorpat. 1891, Bd. VII.

matöser Nephritis, wo der Harn reich an Eiweiss und an morphotischen Elementen war, eine Steigerung der Eisenausscheidung um das Doppelte der normalen, eine noch bedeutendere bei Diabetes mellitus und bei perniciöser Anämie; bei croupöser Lungenentzündung war die Eisenausscheidung entsprechend der geringen Eisenaufnahme vermindert.

Von subcutan eingespritztem citronensaurem Eisenoxydnatron erschienen 40·18% im Harn unverändert, d. h. ohne in organische Bindung eingegangen zu sein, wieder. Damaskin hält den Harnfarbstoff nicht für die ausschliessliche Quelle des im filtrirten Harn enthaltenen Eisens.

Die älteren Angaben über den Eisengehalt des Harnes sind zu gross. Magnier fand im Durchschnitt 7 Mgrm. im Liter. Es fanden Hamburger pro 24 Stunden 7·6—14·5 Mgrm., C. F. Müller 7·0—15·0 Mgrm. und Gottlieb 2·59 Mgrm. Fe. Lieber und Mohr fanden jedoch bei einer in meinem Laboratorium ausgeführten Untersuchung[1]) in der 24stündigen Harnmenge eines 5jährigen Knaben nach W. Hamburger's Methode nur 0·8—1·7 Mgrm. Fe.

Bezüglich der Resorbirbarkeit des im Darme eingeführten Eisens zeigen die Versuche von Kumberg[2]), dass die Einnahme von officinellen Eisenpräparaten an der Ausscheidung des Eisens mit dem Harn nichts ändert; hingegen fand Busch[3]), dass Hämoglobin und mit Bluteiweiss vermischtes Hämatin beim Eingeben kleiner Mengen zu 17, respective 10—16% resorbirt wird, jedoch aus dem in Bunge's Hämatogen enthaltenen Eisen wurde beim Menschen nicht einmal 1% im Harn ausgeschieden, während Socin die Resorbirbarkeit desselben bei Hunden und Mäusen schon früher nachgewiesen hatte. Andererseits wurde ein Pyrogallolderivat des Blutfarbstoffes von Busch so reichlich resorbirt, dass die Harneisenmenge um mehr als 50% gesteigert wurde.

Zum Nachweis des Eisens im Harn wird die Tagesmenge in einer Platinschale verascht. Die Asche wird mit wenig eisenfreier Salzsäure in der Wärme gelöst, die klare Lösung in zwei Hälften getheilt, welche zur Anstellung folgender Proben dienen. Die eine Hälfte kocht man mit einem Tropfen eisenfreier Salpetersäure und versetzt mit Rhodankalium, bis sämmtliche Säure durch das Kalium des Rhodanids gebunden ist. Bei Gegenwart von Eisenoxyd färbt sich die Flüssigkeit roth bis blutroth. Die zweite Hälfte der Flüssigkeit versetzt man nach dem Kochen mit Salpetersäure mit einer Lösung von gelbem Blutlaugensalz. Je nach der Menge des vorhandenen Eisenoxyds entsteht ein Niederschlag von Berlinerblau erst nach einigem Stehen, oder er scheidet sich allsogleich mit intensiv blauer Farbe aus.

Zur Bestimmung des Eisens wird der veraschte Harn in eisenfreier Salzsäure gelöst und das in der Lösung enthaltene Eisenoxyd entweder:

---

1) Wien. med. Presse. 1889, Nr. 21 u. 22.
2) Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat. 1891, Bd. VII.
3) Ibidem.

1. Nach Hamburger[1]) mit schwefeliger Säure zu Oxydul reducirt und dieses, nach Verjagen der überschüssigen schwefeligen Säure, mit Chamäleonlösung von bekanntem Titer bestimmt, oder

2. nach Damaskin[2]) mit Zink reducirt und der Eisengehalt der Lösung nach der Reduction ebenfalls mit Chamäleonlösung bestimmt. Da das Zink nicht eisenfrei zu erhalten ist, muss die dem verbrauchten Zink entsprechende Eisenmenge abgezogen werden.

3. Es wird nach Gottlieb und E. Ludwig[3]) das Eisen der Harnasche als Eisenoxyd durch Wägung bestimmt. Aus der salzsauren Lösung der Harnasche wird das Eisenoxyd bei Gegenwart 1procentiger Chlorzinklösung mittelst Ferrocyankalium als Berlinerblau gefällt. Dieses wird mit heisser 2procentiger Kalilauge zerlegt, der ausgewaschene Niederschlag aus Eisenoxydhydrat bestehend wieder in verdünnter Salzsäure gelöst und das Eisenoxyd aus dem Filtrat mit Ammoniak gefällt. Der durch wiederholtes Lösen in Salzsäure und Fällen mit Ammoniak vom Zink vollständig befreite Niederschlag wird getrocknet und gewogen.

Die Eisenbestimmung ist in eisenfreien Gefässen und mit eisenfreien Reagentien auszuführen. Die kleinsten Zahlenangaben wurden bei der Bestimmung nach Damaskin's Verfahren erhalten, s. pag. 170.

Huppert hebt (Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XVII, pag. 87) die Brauchbarkeit der von Hamburger angegebenen Bestimmungsmethode des Eisens hervor. Damit die schweflige Säure aus der Versuchsflüssigkeit vollständig entfernt werden könne, ist es nach Huppert nöthig, die Kork- und Kautschukverbindungen in dem betreffenden Apparat zu meiden und eingeschliffene Glasröhren zu benützen. Ich kann die Angaben von Huppert auf Grund eigener Erfahrung bestätigen; bei der oben angeführten Untersuchung von Lieber und Mohr, deren Zahlenangaben denen von Damaskin am nächsten stehen, war die Probeflüssigkeit beim Verjagen der schwefligen Säure in einer Drechsel'schen Waschflasche vorgelegt.

§. 44. Wasserstoffsuperoxyd, H_2O_2.

Der Nachweis von Wasserstoffsuperoxyd im frisch gelassenen Harn beruht auf folgenden, von Schönbein für H_2O_2 angegebenen Reactionen:

1. Eine verdünnte Indigotinctur wird von Wasserstoffhyperoxyd nur sehr langsam entbläut, fügt man aber nur wenige Tropfen einer verdünnten Eisenvitriollösung hinzu, so wird die Mischung in kürzester Zeit vollkommen entfärbt.

2. Eine durch Wasserstoffsupersulfid entfärbte Indigolösung wird im Verein mit Eisenvitriollösung durch Wasserstoffsuperoxyd (allerdings auch von sehr vielen anderen Substanzen, Ozon, Superoxyde von Mangan, von salpetriger Säure und deren Salze, Eisenoxyd und dessen Lösungen in Säuren) gebläut.

Zur Bereitung der mit Wasserstoffsupersulfid entfärbten Indigolösung verfährt man nach Schönbein in folgender Weise: In Wasser, welches durch Indigotinctur bis zur Undurchsichtigkeit tief gebläut und mit etwas Schwefelsäure versetzt ist, tröpfelt man unter Umrühren eine Lösung von Mehrfachschwefelkalium, bis das Gemisch vollständig entbläut erscheint. Dasselbe filtrirt, liefert eine vollkommen klare und farblose Flüssigkeit, welche jedoch bald anfängt sich zu trüben in Folge der eintretenden Zersetzung des Wasserstoffschwefels, und hat man bei der Darstellung dieser Versuchsflüssigkeit nicht mehr Schwefelleberlösung angewendet, als genau zur vollständigen Entbläuung der Indigotinctur nöthig war, so hält auch die Bläuung der Flüssigkeit mit ihrer Trübung, welche von ausgeschiedenem Schwefel herrührt, gleichen Schritt.

Nach Schönbein wird nun behufs Erkennung des Wasserstoffsuperoxyds im Harne zu etwa 200 Ccm. frischen Harn so viel Indigolösung getröpfelt, dass das Gemisch eine deutlich grüne Färbung zeigt und nun dasselbe in zwei gleiche

[1]) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. Bd. II, pag. 195 und Bd. IV, pag. 249.
[2]) l. c. pag. 170.
[3]) Archiv f. experim. Pathol. Bd. XXVI, pag. 189.

Hälften getheilt. Zu einer derselben setzt man 15—20 Tropfen verdünnte Eisenvitriollösung, diese Harnportion wird bald hellgrün oder bräunlichgelb erscheinen, welche Farbenveränderung von der theilweisen oder gänzlichen Zerstörung des Indigos herrührt, während die andere Hälfte, welche kein Eisensalz enthält, noch immer die anfängliche grüne Färbung zeigt. Lässt man ferner in 30—40 Grm. frischen Harn 8—12 Tropfen durch Wasserstoffschwefel genau entfärbte Indigotinctur fallen, so wird das Gemisch anfangs sich nicht bläuen, dies aber beim Zufügen einiger Tropfen Eisenvitriollösung sofort thun.

Schweflige Säure, welche das Wasserstoffhyperoxyd schnell reducirt, verhindert, dem Urin in entsprechend kleiner Menge zugesetzt, die obigen Reactionen. Der Gehalt des frischen Harnes an Wasserstoffhyperoxyd zeigt Schwankungen, deren Ursachen bisher nicht bekannt sind. Es verliert sich beim Stehen des Harnes der Gehalt an Wasserstoffhyperoxyd, sobald die salpetrige Säure in demselben auftritt.

§. 45. Gase im normalen Harn.

Nach den Untersuchungen von Planer und Morin sind im frischen normalen Harne Kohlensäure, Sauerstoff und Stickstoff absorbirt enthalten, und zwar in geringerer Menge als dem Absorptionsvermögen des Harnes diesen Gasen gegenüber entspricht. Morin entwickelte die genannten Gasarten aus dem frischen Harn mittelst der Quecksilberluftpumpe und fand:

	In 100 Volumtheilen Gas	Im Liter Harn
Kohlensäure . .	65·40	15·957 Ccm.
Sauerstoff . . .	2·74	0·658 „
Stickstoff . . .	31·86	7·775 „
	100·00	24·368 Ccm.

Nach Steigerung der Herz- und Athmungsthätigkeit nimmt der Kohlensäuregehalt des Harnes zu, die Sauerstoffmenge nimmt ab und der Stickstoff nimmt zu. Der Harn nach einem anstrengenden Gange enthält beinahe die doppelte Menge Kohlensäure absorbirt, wie der im Ruhezustande gelassene Harn.

III. Abschnitt.

Anomale Harnbestandtheile.

In diesem Abschnitte werden nicht nur jene Substanzen, Blut, Pepton u. A., behandelt, deren Auftreten im Harn allein schon das Vorhandensein pathologischer Zustände im Organismus anzeigt, sondern auch jene Stoffe, welche, wie Zucker und Aceton, in sehr geringen Mengen als Bestandtheile des physiologischen Harnes betrachtet werden müssen, deren Ausscheidung in grösseren Mengen aber als ein klinisches Zeichen krankhafter Vorgänge im Organismus gilt. Eine dritte Art der hier zu schildernden Körper, wie z. B. das Cystin, verdankt ihre Entstehung eigenthümlichen Anomalien in der Bildung und Ausscheidung intermediärer Producte des Eiweisszerfalles. Wenn Körper, welche sich in eine der eben aufgezählten drei Gruppen zwanglos einfügen lassen, nichtsdestoweniger im vorhergehenden Abschnitte erörtert wurden, wie die Oxalsäure, Homogentisinsäure, gewisse pathologische Farbstoffe des Harnes u. A., so war dabei die chemische Verwandtschaft jener Substanzen mit bestimmten normalen Bestandtheilen des Harnes und das Streben, gleichartige Stoffe nebeneinander zu behandeln, massgebend.

§. 46. Eiweisskörper im Harne.

Es kommen im Harne verschiedene Arten von Eiweissstoffen vor. Von Eiweissstoffen im weitesten Sinne des Wortes wurden im Harne nachgewiesen: Serumalbumin und -Globulin, Fibrin, Albumosen, Peptone, Nucleoalbumin und Mucin. Die Bezeichnung Albuminurie wird von den Klinikern jedoch nur für die Ausscheidung von durch Hitze gerinnbaren Eiweissstoffen im Harne gebraucht. Von diesen sind es die beiden in der Blutflüssigkeit vorhandenen Eiweissarten, das Serumalbumin und das Globulin, welche gleichzeitig und das erstere zumeist in grösserer Menge, in den Harn übertreten.

Man unterscheidet die echte oder eigentliche Albuminurie, bei welcher das Eiweiss mittelst der Niere in den Harn übertritt, von der falschen Albuminurie. Letztere entsteht, wenn zu einem aus der Niere eiweissfrei abgesonderten Harne auf dem Wege vom Nierenbecken bis zur Harnröhrenmündung eine eiweisshältige Flüssigkeit — Eiter, Blut, Lymphe oder der Saft zerfallenden Gewebes, auch Hoden- oder Prostatasecret — hinzutritt.

Die echte Albuminurie ist ausschliesslich durch Functionsstörungen der Niere bedingt. Solche entstehen 1. durch entzündliche und degenerative Vorgänge des Nierenparenchyms, 2. durch Veränderungen der Blutcirculation in der Niere, 3. durch veränderte Beschaffenheit (Temperatur, chemische Zusammensetzung) des durch die Niere kreisenden Blutes, 4. durch behinderten Abfluss des Harnes aus den Harnwegen, 5. durch Störungen der Innervation, 6. durch toxisch wirkende Körper, welche entweder durch directe Schädigung der Endothelzellenhaut des Glomerulus die Niere selbst reizen, oder die Blutcirculation in derselben beeinflussen, oder schliesslich durch Innervation stören. Alle diese Momente bedingen bald allein, bald mit einander vereint, solche Veränderungen in der secretorischen Function der Niere, dass es in der Folge zur Eiweissausscheidung in den Harn kommt.

In jenen Fällen, in denen die Albuminurie durch entzündliche oder degenerative Vorgänge im Nierenparenchym bedingt ist, enthält der Harn je nach der Art des Processes neben mehr weniger Eiweiss auch noch organisirtes Eiweiss, nämlich Formelemente der Niere — Nierenepithelien, Harncylinder —, welche im Harnsedimente auffindbar und durch das Mikroskop erkennbar sind. Jedoch gibt es auch hochgradige Zerstörungen des Nierenparenchyms, wie z. B. die cystische Degeneration der Niere, welche ohne Albuminurie einhergehen können. Andererseits wird das Auftreten von blassen und schmalen Cylindern im Harne, die man meistens findet wenn Eiweiss im Harne ist, nicht als beweisendes Merkmal der anatomischen Erkrankung der Niere angesehen.

Von den Circulationsstörungen sind es namentlich die Steigerung des Blutdruckes, die venöse Stauung, die verringerte Blutzufuhr zur Niere, die herabgesetzte Stromgeschwindigkeit in den Gefässen der Niere, welche zur Albuminurie führen. Bei länger dauernden Circulationsstörungen in der Niere in Folge von Herzkrankheiten oder mechanischer Hindernisse, treten schliesslich auch krankhafte Veränderungen der Niere selbst auf. Wirken die Circulationsstörungen nur vorübergehend ein, dann wird auch die Albuminurie nur von kurzer Dauer sein. Demgemäss treten kurz andauernde Albuminurien auf bei Erstickungskrämpfen, nach Strychninwirkung, nach Injection von Pilocarpin in medicamentösen Gaben (Loebisch und

v. Rokitansky), nach epileptischen Anfällen (M. Huppert) durch kurz dauernde Compression des Thorax (Schreiber).

Auf Veränderungen der Blutbeschaffenheit sind jene Albuminurien zurückzuführen, welche während der Acme vieler fieberhaften Erkrankungen (Pneumonie, acute Exantheme, Typhus, Diphtheritis etc.) auftreten, möglicher Weise durch eine Aenderung in der Beschaffenheit der Eiweisskörper des Blutes bedingt sind und als febrile Albuminurien bezeichnet werden. Mit dem Aufhören der hohen Fiebertemperatur schwindet die zumeist nur geringe Eiweissmenge wieder aus dem Harne. Hierher zählen auch die im Verlaufe von constitutionellen Erkrankungen, die mit Veränderungen in der Blutmischung einhergehen — Chlorose, Leucämie, Tuberculose —, auftretenden Albuminurien.

Die Annahme einer Albuminurie nervösen Ursprunges ist durch Versuche gestützt, in denen bei Verletzungen des Centralnervensystems, bei einer Reihe von Gehirnerkrankungen, nach Durchschneidung des Nerv. splanchnicus und der Uebrigen zur Niere hinziehenden Nerven Eiweiss im Harne auftrat. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um vasomotorische Einflüsse auf die Niere, durch welche Veränderungen der Blutvertheilung in der Niere hervorgerufen werden.

Als Beispiele der Albuminurien toxischen Ursprunges mögen die nach innerlicher und äusserlicher Anwendung von Carbolsäure, nach Einreibungen von Theer, ferner von Jodeinpinselungen angeführt werden. Hegar und Kaltenbach fanden zuweilen nach Chloroformirung den Harn eiweisshältig. Levinstein constatirte die Albuminurie als Symptom der chronischen Morphiumsucht und fand sie auch bei acuten Morphiumintoxicationen neben der Glycosurie.

Auch nach lange fortgesetztem innerlichem Gebrauche von Natriumsalicylat auch von Silbernitrat entsteht manchmal Albuminurie.

Gibt man zu, dass alle jene Ursachen, welche ohne anatomische Veränderung der Niere eine Eiweissausscheidung im Harn erzeugen können, im Falle sie nur kurze Zeit lang wirken, auch nur eine kurz andauernde Albuminurie bedingen — die Annahme wird meines Wissens von Niemandem bekämpft —, dann wird jene Form der Albuminurie, welche man als accidentelle, auch transitorische Albuminurie bezeichnet, ohne Weiteres verständlich; es gelingt nämlich in allen bisher veröffentlichten Fällen von Auftreten einer accidentellen Albuminurie mit Leichtigkeit den kurzdauernden Einfluss eines oder mehrerer der oben erwähnten Momente nachzuweisen.

Man bezeichnet nämlich als transitorische Albuminurie die nicht constant auftretende Ausscheidung geringer Eiweissmengen bei Gesunden, bei welcher Harncylinder nur ausnahmsweise und nur in Form der hyalinen im Harn vorkommen. In einigen dieser Fälle enthielt der Harn nur während des Vormittags Eiweiss.

Leube fand Albumin im Harn bei Soldaten nach anstrengenden Märschen, Dukes bei 13—17jährigen Knaben nach Diätfehlern, Erkältung, heftigen Gemüthsbewegungen. Ueber hierhergehörige Fälle berichten auch Edlefssen und Fürbringer. Martin und Ruge beobachteten eine Albuminurie der Säuglinge, bevor dieselben zu trinken beginnen. Fischl beobachtete bei Individuen nach zahlreichen diarrhoischen Entleerungen, nach schmerzhaften Anfällen (Cardialgien, Menstruationskolik, Durchgang eines Gallensteines), namentlich wenn dieselben sehr intensiv sind und zu Collaps führen, das Auftreten einer geringen Eiweissausscheidung, welche wenige Stunden nach dem Paroxysmus wieder verschwindet. Auch bei Reconvalescenz nach schweren Krankheiten ist manchmal Albuminurie vorhanden — Albuminurie der Marantischen (M. Weiss).

Die Frage, ob der normale Harn Eiweisskörper des Blutplasmas (Serumeiweiss oder -Globulin) selbst nur in Spuren enthält, d. h. ob die intacte Niere etwa minimale Mengen von Eiweiss in den Harn übertreten lässt, möchte ich mit „Nein" beantworten. Gegenüber C. Posner, der in jedem normalen Harn Eiweiss durch bestimmte Reactionen nachweisen konnte, zeigte Malfatti[1]) in meinem Laboratorium, dass der Nachweis von Eiweiss in frischen Harnen auch nach Posner's Verfahren nicht mehr gelingt, wenn früher das Mucin aus dem Harn vollständig entfernt wurde. Allerdings ist die Möglichkeit vorhanden, dass aus dem Secrete der drüsigen Organe, welche in die Harnwege münden (Cowper'sche Drüse, Prostata, Hoden), geringe Mengen von Eiweiss in den normalen Harn gelangen (P. Plósz).

Die bei der echten Albuminurie im Harn vorkommende Eiweissmenge ist in den meisten Fällen so gross, dass sie durch die gebräuchlichen Eiweissreactionen unzweifelhaft nachweisbar ist. Vermuthet man, dass spärliche Eiweissmengen aus den Samenwegen, beziehungsweise aus der Scheide abstammen, dann ist der Harn unter Verwerfung der erst entleerten Antheile zu untersuchen oder mittelst des Catheters zu entnehmen.

Eiweisshältiger Harn ist auch auf die Gegenwart von Blut und Blutfarbstoff zu prüfen; bei Gegenwart dieser kann das im Harn gelöste Eiweiss gänzlich oder nur zum Theil von ihnen herrühren. Enthält der Harn Eiter (Pyurie), so tritt aus dem Eiterserum Eiweiss in den Harn über und es wird auch hier die Frage entstehen, ob sämmtliches Eiweiss nur aus dem Eiter stammt oder ob dasselbe zum Theile renalen Ursprunges ist (s. Blut und Eiter im V. Abschnitt).

A. Serumalbumin.

Der Eiweisskörper, welcher im Harne zumeist in Betracht kommt, ist das Serumalbumin, welches neben Globulin auch den grösseren Theil des Eiweissbestandes des Blutserums (Serumeiweiss 4·5%, Serumglobulin 3·7% nach Hammarsten), der Lymphe, des Chylus und der Transsudate ausmacht. Es kommt im Harn in täglichen Mengen von circa 1—15 Grm., und zwar von 0·5—1‰ und darüber bei Schrumpfniere, bis zu 0·5—2% bei acuter und chronischer Nierenentzündung, vor.

---

[1]) Internat. Centralbl. für die Physiol. u. Pathol. der Harnorgane. Bd. I, pag. 66 u. 429; ferner Bd. III, pag. 17.

Eigenschaften. 1. Das Serumeiweiss ist in Wasser klar löslich, es ist ferner löslich in verdünnten und concentrirten Lösungen neutraler Alkalisalze. Es zeigt in der wässerigen neutralen Lösung, unabhängig vom Salzgehalte derselben im Natriumlichte, eine specifische Drehung von $(\alpha)_D = -62 \cdot 6-64 \cdot 6^0$. Beim Erwärmen der wässerigen Lösung tritt zwischen 50 und 60° Gerinnung zunächst in Form der Trübung ein, bei 72—75° erfolgt vollständige flockige Fällung. Der Niederschlag besteht aus coagulirtem Eiweiss.

Durch eine geringe Alkalescenz wird der Gerinnungspunkt erhöht, ebenso durch die Gegenwart von Harnstoff; Harnsäure und Neutralsalze drücken ihn tiefer. Dem entsprechend schwankt die Temperatur, bei welcher eiweisshältiger Harn gerinnt, zwischen 56 und 81° C.

2. Durch Alkohol wird Serumeiweiss aus seinen Lösungen gefällt; giesst man von dem entstandenen flockigen Niederschlag den Alkohol sofort ab, so löst sich das Eiweiss im Wasser wieder bis auf eine geringe Trübung, hingegen fast gar nicht, wenn es längere Zeit unter Alkohol aufbewahrt war. Bei völliger Abwesenheit von Salzen in der Lösung wird Serumeiweiss durch Alkohol nicht gefällt. Aether bewirkt beim Schütteln keine Fällung.

3. Kohlensäure, Essigsäure, Weinsäure und Phosphorsäure fällen das Serumalbumin aus seinen Lösungen nicht; wirken diese Säuren, mit Ausnahme der Kohlensäure, bei erhöhter Temperatur, in stärkerer Concentration und in grösserer Menge ein, so wird das Serumalbumin in Acidalbumin verwandelt.

4. Durch verdünnte Mineralsäuren, auch durch verdünnte Metaphosphorsäure wird dasselbe langsam, durch concentrirte Säuren schnell in Acidalbumin umgewandelt. Verdünnte Alkalien verwandeln Serumeiweiss sehr langsam, concentrirte rasch in Alkalialbuminat. Sehr concentrirte Lösungen von Serumeiweiss in concentrirte Kalilauge gebracht, erstarren beim Umrühren zu einer Gallerte von Kalialbuminat, welches in Wasser gelöst, durch Essigsäure fällbar ist. Die Umwandlung in Acidalbumin durch Säuren, sowie die in Alkalialbuminate durch Alkalien mit gleichzeitiger Ausfällung, tritt sehr leicht und vollständig ein, wenn die Lösung mit viel Chlornatrium oder Natriumsulfat versetzt ist.

Das vorstehend angegebene Verhalten dient dazu, das Serumeiweiss als solches zu identificiren. Eine Anzahl Reactionen hat Serumeiweiss mit anderen Eiweissstoffen gemein:

I. Serumalbumin, gleichzeitig auch Globulin werden gefällt:

a) Durch Erhitzen der schwach sauer reagirenden Lösung bis zum Kochen; der entstandene Niederschlag ist unlöslich in verdünnter Salpetersäure.

b) Durch Aufkochen der mit Essigsäure bis zur stark sauren Reaction versetzten Lösung, nachdem derselben ein gleiches Volumen gesättigter Chlornatrium- oder gesättigter Natriumsulfatlösung zugesetzt wurde. Bei dieser Probe werden auch Acidalbumin und Alkalialbuminat gefällt.

II. Serumalbumin, Globulin, Acidalbumin und Alkalialbuminat, aber auch Albumose werden in der Kälte gefällt:

a) Durch concentrirte Mineralsäuren (auch Metaphosphorsäure) im Ueberschuss. Am häufigsten wird concentrirte Salpetersäure als Fällungsmittel benützt.

b) In stark mit Essigsäure (Citronen- oder Weinsäure) angesäuerter Lösung, durch Ferrocyankalium in Lösung.[1]) Die dabei entstehende Verbindung des Eiweisskörpers mit Ferrocyankalium kann durch Kalilauge wieder zerlegt werden.

c) Durch Salzsäure und gesättigte Kochsalzlösung.

III. Ausser den sub 2 genannten Eiweisskörpern wird auch noch Pepton gefällt:

a) Durch Lösungen der Salze der schweren Metalle, basisch essigsaures Bleioxyd, Quecksilbernitrat und Silbernitrat. Der durch Sublimat, Eisenchlorid und Kupfersalze erzeugte Niederschlag ist im Ueberschuss des Fällungsmittels löslich.

b) Durch sauere Lösungen von Phosphormolybdänsäure, von Phosphorwolframsäure, von Jodkaliumquecksilberjodid und Jodkaliumwismuthjodid.

c) In essigsauerer Lösung durch Tannin (Gerbsäure), Pikrinsäure, Carbolsäure und durch Alkohol. Durch letzteren wird Pepton nur unvollständig gefällt.

Um Albumin im Harn nachzuweisen, prüft man zumeist mit den sub I *a*, II *a* und *b* angegebenen Reactionen.

IV. Farbenreactionen. Sämmtliche Eiweissstoffe haben gewisse Farbenreactionen gemeinsam, welche ebenfalls zum Nachweise in Lösung befindlicher oder aus der Lösung abgeschiedener Eiweissstoffe — Niederschläge — benützt werden können:

a) Mit starker Salpetersäure erhitzt färben sich die Eiweisskörper gelb, zumeist unter Entstehung eines gelben Niederschlages (Mulder's Xanthoproteinsäure). Das Reactionsproduct wird durch Aetzalkalien gelbroth gefärbt.

b) Beim Erhitzen mit concentrirter Salzsäure entsteht eine violette Färbung (Liebermann's Reaction).

c) Kocht man eine Flüssigkeit, welche Spuren von Eiweissstoffen enthält, mit Kalilauge, nachdem man früher einige Tropfen einer sehr verdünnten Lösung von Kupfersulfat zugesetzt hat, so wird die Flüssigkeit rothviolett gefärbt (Biuretreaction). Mit Albumosen und Peptonen erhält man diese Reaction schon ohne vorheriges Aufkochen.

d) Mit einer Lösung von salpetersaurem Quecksilberoxyd, welche auch salpetrige Säure enthält (Millon's Reagens), färben sich eiweisshältige Lösungen, auch Niederschläge von Albumin schon in der Kälte schwach bis intensiv roth, aber erst bei 60—70° C. tritt die Reaction vollständig ein.

Man bereitet das Millon'sche Reagens durch Auflösen von Quecksilber im gleichen Gewichte starker Salpetersäure von 1·41 spec. Gew., zunächst in

[1]) 1 Th. Ferrocyankalium in 8—10 Th. Wasser.

der Kälte, dann unter mässigem Erwärmen; ist das Metall völlig gelöst, so verdünnt man mit 2 Volum Wasser und lässt einige Stunden stehen. Die vom krystallinischen Niederschlage abgegossene Flüssigkeit dient als Reagens.

e) Löst man Proteinkörper in mässig concentrirter Schwefelsäure und fügt einige Tropfen Rohrzuckerlösung hinzu, so färbt sich die Flüssigkeit beim Erwärmen auf 60° C. schön roth (Max Schultze).

f) Alle Albuminate, die Peptone und ungeformten Fermente nicht ausgenommen, nehmen, nachdem sie in einem Ueberschuss von Eisessig gelöst worden sind, auf Zusatz von concentrirter Schwefelsäure eine schön violette Farbe und schwache grünliche Fluorescenz an, und zeigen bei geringer Concentration im Spectrum einen Absorptionsstreifen zwischen *B* und *F*, wie das Urobilin. Die Reaction wird durch Salpetersäure gestört, durch die Gegenwart von Chlornatrium dagegen gehoben (Adamkiewicz' Reaction).

B. Serumglobulin.

Das zu den Globulinen zählende Serumglobulin (Paraglobulin), ein regelmässiger Bestandtheil des Blutserums, aus dem es gleichzeitig mit dem Serumeiweiss in den Harn übertritt, ist unlöslich in Wasser, löslich in verdünnter Chlornatrium- oder Magnesiumsulfatlösung, fast unlöslich in gesättigter Chlornatriumlösung, ganz unlöslich in gesättigter Magnesiumsulfatlösung und im gleichen Volumen kalt gesättigter Ammoniumsulfatlösung. Es löst sich in verdünnter Sodalösung und sehr verdünnter Aetzalkalilösung ohne Veränderung, stärkere alkalische Lösungen verwandeln es in Alkalialbuminat; es wird selbst durch sehr verdünnte Säuren in Acidalbumin übergeführt.

Die specifische Drehung des Serumglobulins in einer verdünnten neutralen Salzlösung $\alpha)D$ beträgt —47·8°. Beim Erwärmen der neutralen Salzlösung gerinnt es bei 69—76° C. (Hammarsten). Es wird aus seinen Lösungen (im Gegensatz zu Serumeiweiss) durch Aether gefällt.

Aus diesen charakteristischen Eigenschaften des Serumglobulins gegenüber dem Serumeiweiss und den übrigen Eiweisskörpern ergibt sich, dass das Serumalbumin gleichzeitig mit dem Serumeiweiss beim Erhitzen des Harnes als coagulirtes Eiweiss abgeschieden wird. Die gleichzeitige Abscheidung des Globulins mit dem Serumeiweiss erfolgt ferner durch die in diesem Paragraph sub 1 geschilderten Reactionen. Die Trennung des Globulins vom Serumalbumin im Harn s. pag. 190.

§. 47. Nachweis von Eiweiss im Harne.

Für die Ausführung der folgenden Proben muss der Harn vollkommen klar sein. Zur Trennung von im Harne suspendirten Sedimentbildnern genügt in den meisten Fällen einfaches Filtriren: rührt die Trübung von Bacterien her, dann schüttelt man die Harnprobe mit Bariumcarbonat oder mit Magnesia usta; die Bacterien werden beim Absetzen des Pulvers mitgerissen und der nunmehr filtrirte Harn ist klar.

I. Die Kochprobe. Um im frischen, nativ saueren Harne auf die Gegenwart von Eiweiss zu prüfen, werden 5—10 Ccm. Harn in der Eprouvette über einer Spirituslampe oder einem Bunsen'schen Brenner erwärmt. Beim Erhitzen bis nahe zum Kochen entsteht im Harn, wenn er Eiweiss enthält, eine Trübung, die von oben, wo die wärmeren Schichten der Flüssigkeit sind, nach unten allmälig zunimmt. Beim Erkalten der Flüssigkeit scheiden sich die aus coagulirtem Eiweiss bestehenden Wölkchen in Form von feinen Flocken aus, die sich schliesslich am Boden des Gefässes ansammeln, während der darüber befindliche Harn wieder mehr weniger klar wird.

Auch im nativ saueren Harne in Lösung befindlicher Schleim coagulirt beim Kochen, eine leichte Trübung oder Ausscheidung feiner Fäden bildend. Die Probe kann ferner dadurch täuschen, dass bei reichlichem Gehalt des Harnes an Phosphaten (z. B. Mononatriumphosphat) und löslichen Erdalkalisalzen (Calcium- und Magnesiumchlorid) diese Salze sich beim Kochen des schwach saueren Harnes in der Weise umsetzen, dass unlösliche Erdphosphate entstehen (Salkowski), die eine Trübung bilden oder flockig ausfallen; ferner wird durch das Kochen des Harnes freie und halbgebundene Kohlensäure aus diesem verjagt, wodurch ebenfalls die Erdphosphate abgeschieden werden.

Um nun zu entscheiden, ob die beim Kochen des nativen Harnes entstandene Trübung von Erdphosphaten oder von Eiweiss herrührt, versetzt man den durch das Kochen getrübten Harn nach dem Erkalten mit einigen Tropfen concentrirter Salpetersäure, dadurch werden die Erdphosphate wieder gelöst, während die von Eiweiss herrührende Trübung unverändert bleibt. Würde man Essigsäure zur Lösung der Phosphate verwenden, dann würde bei reichlichem Schleimgehalt des Harnes die von etwa gleichzeitig vorhandenem Mucin herrührende Trübung nicht aufgehellt werden; bei Anwendung von Salpetersäure (welche Mucin löst) ist eine Verwechslung von Mucin und Eiweiss ausgeschlossen.

Ist das Coagulum weiss, dann besteht es höchst wahrscheinlich aus reinem Albumin; ist es grünlich, so deutet es auf die Gegenwart von Gallenfarbstoffen und erscheint es bräunlich oder braunroth, hat man Blut im Harne, zu vermuthen.

Um die Ausscheidung von Erdphosphaten beim Kochen des Harnes zu vermeiden, kann man für alle Fälle der zu untersuchenden Harnprobe schon vor dem Kochen einige Tropfen Essigsäure bis zur schwach saueren Reaction hinzusetzen, die in diesem Falle nach dem Kochen auftretende Trübung kann nur vom Gehalt des Harnes an Mucin oder Eiweiss herrühren. (Die Unterscheidung von Mucin und Eiweiss s. pag. 198.) Für ungeübte Untersuchende ist es zweckmässig, den nativ sauer reagirenden Harn zu kochen und erst nach etwaiger entstandener Trübung der erkalteten Probe einige Tropfen concentrirter Salpetersäure behufs Lösung der Erdphosphate hinzuzufügen.

Es wird nämlich das coagulirte Eiweiss durch geringe Mengen Salpetersäure in der Kälte nicht wieder gelöst; während, wenn man zum ursprünglichen Harn zu viel Essigsäure hinzugibt, das Serumalbumin desselben in Acidalbumin umgewandelt wird, welches durch das Kochen nicht gerinnt und sich daher der Auffindung bei der Kochprobe entzieht.

Ist der ursprünglich gelassene Harn neutral oder alkalisch, so ist er durch vorsichtiges Zutropfen von verdünnter Essigsäure unter fortwährender Prüfung mit Lackmuspapier allmälig schwach sauer zu machen. Der alkalische Harn entwickelt hierbei Kohlensäure und schäumt beim Kochen in der Eprouvette.

Beim Ansäuern alkalischer Harne kann es vorkommen, dass man zu viel Essigsäure zugesetzt hat, so dass man aus dieser Ursache oder auch weil das Serumeiweiss sich schon im alkalischen Harn zu Albuminat umwandelte, beim Kochen keine Eiweissreaction enthält. In diesem Falle, sowie in allen Fällen, in denen die Kochprobe kein bestimmtes Ergebniss liefert, führt man zweckmässig die folgenden Reactionen aus:

a) Man setzt zur mit Essigsäure übersäuerten Probe einige Tropfen einer Lösung von gelbem Blutlaugensalz (s. pag. 179). Bei Gegenwart von Eiweiss wird sich dasselbe in Flocken abscheiden; oder

b) man fügt zur Probe schwefelsaueres Natron hinzu und kocht, wodurch etwa vorhandenes Albumin ebenfalls abgeschieden wird.

II. Probe mit Salpetersäure. Diese zuerst von Heller geübte Eiweissprobe wird in folgender Weise ausgeführt. Man gibt in ein Stengelgläschen oder in eine Eprouvette eine geringe Menge Harn, ungefähr ein Viertel des Gefässes füllend. Nun unterschichtet man den Harn mit concentrirter Salpetersäure (spec. Gew. 1·2), indem man dieselbe mittelst einer Pipette am Boden des Gefässes ruhig einfliessen oder in das schiefgehaltene Gläschen an der Wand desselben die Salpetersäure ruhig herabfliessen lässt. Die Salpetersäure sinkt vermöge ihrer Schwere zu Boden, über derselben schwimmt der Harn. Bei Gegenwart von Eiweiss bildet sich an der Berührungsgrenze beider Flüssigkeiten eine Scheibe, aus Acidalbumin bestehend, welche als scharf begrenzter Ring erscheint. Bei stark gefärbten Harnen ist ausserdem noch an der Berührungsstelle zwischen Salpetersäure und Harn ein mehr minder dunkelbraun-, bläulich-, auch röthlichgefärbter Streifen sichtbar. Dieser ist der Ausdruck der Einwirkung der starken Säure auf im Harne enthaltene Chromogene und Huminsubstanzen und kommt für die Eiweissreaction weiter nicht in Betracht.

Diese sehr leicht ausführbare und sichere Methode gibt zu Täuschungen nur dann Anlass, wenn der Harn reich an Uraten ist oder wenn er Harzsäuren enthält. Ist nämlich der Harn reich an Uraten, so scheidet die Salpetersäure aus

diesen die Harnsäure in Form einer weissen Wolke ab. Die Harnsäurewolke unterscheidet sich von dem Eiweissring dadurch, dass dieser nach oben und unten scharf abgegrenzt ist, während jene nach der oberen Grenze hin mit unterbrochener Grenzlinie verschwimmt. Durch Verdünnung des Harnes vor der Probe mit 1—2 Volum Wasser wird das Auftreten eines Harnsäureringes verhütet.

Nach innerlichem und äusserlichem Gebrauch von Terpentin, Copaivabalsam, Styrax enthält der Harn harzige Stoffe — Harzsäuren, welche sowohl bei der im angesäuerten Harn ausgeführten Kochprobe, als auch bei der Probe mit Salpetersäure in Form einer gleichmässigen weisslichgelben Trübung abgeschieden werden, die das Vorhandensein von Eiweiss vortäuschen kann. Zum Unterschiede von diesem wird die von Harzsäuren herrührende Trübung durch Zusatz von 2 Volumina Alkohol zum Harn sofort zum Verschwinden gebracht. Der Alkohol darf nach der Kochprobe erst dann zugesetzt werden, wenn die Probe völlig erkaltet ist; kommt Alkohol nach Ausführung der Salpetersäureprobe zur Anwendung, so darf die Probe keinen Ueberschuss an Salpetersäure enthalten, sonst würde diese den Alkohol unter stürmischer Gasentwicklung zerlegen.

Bei alkalischen Harnen entsteht nach Zusatz von Salpetersäure ebenfalls Aufbrausen der freiwerdenden Kohlensäure. Man stellt das Gläschen hin, wartet eine Viertelstunde lang und sieht dann nach, ob sich der scharf begrenzte Eiweissring abgeschieden hat.

III. Wird die Probe mit Essigsäure und Ferrocyankalium (s. pag. 179. IIb) häufig direct als empfindliche qualitative Eiweissprobe im Harne ausgeführt. Man versetzt einige Cubikcentimeter verdünnter Essigsäure mit wenigen Tropfen Ferrocyankaliumlösung und überschichtet den Harn. Selbst bei den geringsten Spuren von Eiweiss entsteht eine ringförmige Trübung. Die Empfindlichkeitsgrenze der Probe wird auf 1 : 50.000 angegeben.

Ausser den oben dargestellten wichtigsten Eiweissproben ist noch eine grosse Anzahl anderer empfohlen, welche auf das früher geschilderte Verhalten der Eiweisskörper gegen bestimmte Reagentien beruhen. Wir führen die wichtigsten derselben an:

1. Spiegler's Reaction.[1]) Als Reagens dient folgende Lösung: Quecksilberchlorid 8 Grm., Weinsäure 4 Grm., destillirtes Wasser 200·0 Grm., Rohrzucker 20·0 Grm. Der Harn wird mit wenig concentrirter Essigsäure angesäuert, um Carbonate zu lösen, dann (nachdem er, wenn nöthig filtrirt wurde) mittelst einer Pipette ganz langsam einer mit dem Reagens etwa zur Hälfte gefüllten Eprouvette an der Wand Tropfen für Tropfen beigefügt, so dass sich die Flüssigkeiten nicht mischen, sondern übereinander schichten. Ist Eiweiss vorhanden, so bildet sich an der Berührungsstelle der beiden Schichten

[1]) Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 1892, pag. 375.

sofort ein scharfer weisslicher Ring. Selbst bei so geringen Eiweissmengen, die mittelst Essigsäure und Ferrocyankalium nicht mehr erkannt werden, entsteht der Ring nach ungefähr einer Minute ruhigen Stehens. Der weisse Ring hebt sich auch in von Bacterien getrübten Harnen deutlich ab. Der Zusatz von Zucker zum Reagens, sowie die Benützung gerade der Weinsäure zum Ansäuern haben den Zweck, das specifische Gewicht des Reagens möglichst zu erhöhen und so die Schichtung des Harnes über dem Reagens zu sichern. Die Probe, welche ausser Albumin und Propepton auch Mucin (welches bekanntlich aus dem Harn durch Essigsäure vollständig nicht entfernt wird) anzeigt, soll noch den deutlichen Nachweis von Eiweiss in der Verdünnung von 1 : 150.000 und nach einer Minute Stehen von 1 : 250.000 ermöglichen.

2. Probe von Zouchlos. Man mischt 100 Ccm. einer 10procentigen Rhodankaliumlösung mit 20 Ccm. Essigsäure und versetzt den zu prüfenden Harn mit einigen Tropfen dieser Mischung. Bei Gegenwart von Eiweiss entsteht eine Trübung, beziehungsweise ein Niederschlag. Auch diese Probe sollte schärfer sein wie die mit Essigsäure und Ferrocyankalium, die Grenze der Empfindlichkeit ist aber nur 1 : 25.000 (Bernhard Vas).[1])

3. Probe von La Roche und von J. A. Macwilliam. Einige Tropfen einer 20procentigen wässerigen Lösung von Sulfosalicylsäure zeigen gelöste Eiweissstoffe bei einer Verdünnung von 1 : 50.000 (Bernhard Vas), durch allmälig auftretende Opalescenz, grosse Mengen durch Trübung oder Niederschlag an. Auch Albumosen und Peptone werden durch das Reagens gefällt, doch wird die entstehende Verbindung im Gegensatz zu dem entsprechenden Eiweissniederschlag beim Erhitzen wieder gelöst.

4. Probe mit Trichloressigsäure. Nach Raabe wird in 1 Ccm. filtrirten Harnes in einem schmalen Reagensglase ein kleiner Krystall von Trichloressigsäure hineingelegt; ist Eiweiss zugegen, so bildet sich an der Berührungsfläche von Harn und der sich lösenden Säure eine Trübung. Bernhard Vas empfiehlt statt der krystallisirten ätzenden Trichloressigsäure eine 30procentige wässerige Lösung anzuwenden. Zur Ausführung der Reaction genügen einige Tropfen dieser Lösung. Empfindlichkeitsgrenze der Probe bei einer Verdünnung des Eiweiss von 1 : 50.000.

Weniger empfindliche Proben bilden nach den Versuchen von Bernhard Vas (l. c.): die Essigsäure-Sublimatprobe von Zouchlos (1 Th. verdünnte Essigsäure und 6 Th. einer 1procentigen Sublimatlösung). Die beim Zusatz des Reagens zur Eiweisslösung entstehende Trübung findet ihre Grenze bei einer Verdünnung von 1 : 2000; die Salpetersäure-Bittersalzprobe von Roberts, 1 Th. concentrirte Salpetersäure und 5 Th. gesättigte Bittersalzlösung, wird entweder dem Harn zugesetzt oder durch den Harn überschichtet. Die entstehende Trübung findet ihre Grenze bei einer Verdünnung

---

[1]) Ungar. Archiv f. Med. Bd. 1, pag. 118.

von 1 : 7000; die Salzsäure-Chlorkalkprobe von Jolles. Es werden 8—10 Ccm. Harn mit der gleichen Menge concentrirter Salzsäure versetzt und dann mittelst Pipette 2—3 Tropfen einer concentrirten Chlorkalklösung zugesetzt. Bei Gegenwart von Eiweiss bildet sich an der Grenze beider Flüssigkeiten eine Trübung aus. Die Empfindlichkeit der Probe hat ihre Grenze bei einer Verdünnung von 1 : 10.000. Wird die Chlorkalklösung vor der Salzsäure zum Harn gegeben, so kann auch im normalen Harn geringe Trübung entstehen.

5. Als trockene, zugleich portative Eiweissreagentien, welche im Harne selbst aufgelöst, durch die nachher entstehende Fällung das Vorhandensein von Eiweiss anzeigen, sind empfohlen: 1. Scheibchen oder Täfelchen von Citronensäure und von Ferrocyannatrium (Pavy); 2. Gelatinekapseln, welche Quecksilber-Chlornatrium und Citronensäure enthalten. Die Kapseln werden aufgeschnitten in den mit Wasser verdünnten Harn geworfen. Ueberschüssiges Eiweiss löst den Niederschlag (Stütz, Fürbringer); 3. Streifen von Filtrirpapier mit Citronensäure getränkt (I) und Streifen von Filtrirpapier mit Quecksilberchlorid und Jodkaliumlösung getränkt (II) (Geissler's Reagenspapier); 4. Metaphosphorsäure in Stückchen oder knapp vor dem Gebrauch in Wasser gelöst und dem zu prüfenden Harn zugefügt (Hindenlang). Die Proben mit diesen den Vortheil der Tragbarkeit bietenden und ohne Kochen anwendbaren Reagentien können bei Ungeübten zu mancherlei Täuschungen Anlass geben. Auch ist zu merken, dass die entstehende Fällung von der Menge des zugesetzten Reagens abhängt, dass man also auch bei reichlichem Eiweissgehalt eventuell nur eine Trübung erhält, wenn man wenig von dem Trockenreagens zufügt.

§. 48. Quantitative Bestimmung von Eiweiss.

Das Eiweiss im Harne kann genau nur durch Wägung des durch Coagulation in der Hitze erhaltenen Niederschlages bestimmt werden. Alle übrigen zu gleichem Zwecke empfohlenen Bestimmungsmethoden (densimetrische, optische und titrimetrische) entsprechen den Anforderungen der quantitativen Analyse bisher nur unvollkommen.

Bestimmung durch Wägung.

1. Methode nach **Berzelius.** Diese älteste Bestimmungsmethode des in der Hitze coagulirbaren Eiweisses im Harne ist recht genau und leicht ausführbar. Je nach dem Eiweissgehalte des Harnes werden 10—15 Ccm. des filtrirten Harnes mit einigen Tropfen Essigsäure vorsichtig angesäuert und in einer kleinen Porzellanschale auf dem Wasserbade zur möglichsten Trockene verdunstet. Der Rückstand stellt eine bräunliche spröde Kruste dar, welche sich mit dem Glasstabe von der Porzellanschale leicht loslösen lässt. Der Rückstand wird mit heissem Wasser und dann mit Alkohol und Aether extrahirt, dann auf ein bei 110° C. getrocknetes, dann gewogenes Filter von

bekanntem Aschengehalt gebracht, bei 110° C. getrocknet und gewogen. Dieser Niederschlag enthält jedoch ausser Albumin noch organische und unorganische Bestandtheile des Harnes, welche aus demselben durch Waschen mit heissem Wasser und Alkohol nicht gänzlich entfernt werden können, anderseits kann bei zu langem Waschen mit Wasser immerhin eine Spur von Eiweiss wieder in Lösung gehen, wodurch das Resultat zu niedrig ausfällt. Will man eine möglichst genaue Eiweissbestimmung haben, so muss man den gewogenen Niederschlag veraschen und von dem früheren Gewichte desselben das Gewicht der Asche weniger der Filterasche abziehen und die Differenz als Eiweiss berechnen.

Beispiel: Filter sammt Coagulum von 10 Ccm. Harn bei 110° getrocknet	16·4560	Grm.
bei 110° getrocknetes Filter, gewogen	16·2560	„
Coagulum	0·2000	Grm.
Filter sammt Coagulum verascht, gewogen im Porzellantiegel	12·2682	Grm.
Porzellantiegel leer	12·2480	„
Asche	0·0202	Grm.
Hiervon ab Filterasche	0·0002	„

daher Gewicht der Asche 0·02 Grm.

Gewicht des Coagulums (0·2 Grm.) — Gewicht der Asche (0·02 Grm.), = 0·18 Grm., daher in 10 Ccm. Harn 0·18 Grm. Eiweiss und in der 24stündigen Harnmenge von 450 Ccm.

$$\frac{450 \times 0{\cdot}18}{10} = 8{\cdot}1 \text{ Grm. Eiweiss.}$$

2. Methode von **Huppert.** Die vollständige Coagulation des Eiweisses im Harne wird bei dem hierfür geeigneten Grad der saueren Reaction in der Siedehitze durchgeführt und das erhaltene Coagulum gewogen. Man nimmt zur Prüfung, ob der Harn eine derartig sauere Reaction hat, bei welcher das Eiweiss durch Kochen vollständig ausfällt, eine grössere Menge (250—500 Ccm.) klaren, wenn nicht zu umgehen, durch die Filtration geklärten Harn (es ist nämlich zu beachten, dass die Filtrate der Eiweisslösung ärmer an Eiweiss sind als die ursprüngliche Lösung). Alkalisch reagirender Harn muss früher angesäuert werden, den nativ sauer reagirenden verwendet man direct zur Vorprobe. Man stellt die mit Harn zur Hälfte gefüllte Eprouvette in siedendes Wasser, bis deutliche Coagulation eintritt, erhitzt dann über der freien Flamme zum Sieden und filtrirt. Zeigt das Filtrat nach Zusatz von Essigsäure und Ferrocyankalium noch Trübung, so ist der Harn nicht genügend sauer gewesen. Man setzt dann zu einer neuen Probe tropfenweise Essigsäure und stellt die obige Coagulationsprobe so lange an, bis man endlich ein Filtrat erreicht, welches auf Zusatz von Essigsäure und Ferrocyankalium entweder ganz klar bleibt oder nur noch eine Spur einer Trübung zeigt, damit hat man die Grundlage zur Berechnung, wie viel Tropfen der Essigsäure man einem bestimmten Volum des fraglichen Harnes zusetzen muss, um eine vollständige Coagulation des Eiweisses darin zu erzielen.

Darauf nimmt man von demselben Harn, nach der Schätzung des Coagulums in der Vorprobe, eine bestimmte Menge, womöglich nicht mehr, als 0·2—0·3 Eiweiss entspricht, in ein Becherglas (also

25—50—100 Ccm.), verdünnt kleinere Volumina mit Wasser und erhitzt den Harn erst in siedendem Wasser bis sich Flocken abgeschieden haben und kocht noch einmal vorsichtig über freier Flamme auf. Es wird dann die Flüssigkeit durch ein bei 120—130° getrocknetes und dann gewogenes Filter von bekanntem Aschengehalt abgegossen, darauf der Niederschlag vollständig auf das Filter gebracht — die letzten am Glase haftenden Eiweissstoffe macht man mit dem Kautschukwischer los — mit heissem Wasser chlorfrei und dann noch mit Alkohol und Aether gewaschen. Hierauf trocknet man das Filter wieder bei 120—130° C. bis zur Gewichtsconstanz und wägt. Dieses Gewicht weniger dem Gewichte des bei derselben Temperatur getrockneten Filters ergibt das des Eiweisses in der zur Bestimmung verwendeten Harnmenge.

Bei genauen Bestimmungen muss man auch in diesem Falle die Asche bestimmen und das Gewicht derselben (weniger dem Gewichte der Filterasche) von der Trockensubstanz in Abzug bringen. Man rechnet das Eiweiss auf Procentgewicht vom Harn oder unter Berücksichtigung der Tagesmenge des Harnes auf Gramm Eiweiss.

Der Niederschlag kann auf einem Filter aus aschefreiem schwedischen Papier oder auch auf einen Glaswollfilter (s. pag. 86) gesammelt werden. Allerdings kann von einem auf Glaswolle gesammelten Niederschlag eine Aschenbestimmung nicht ausgeführt werden. Es sind aber die leeren Glaswolltrichter mit geöffnetem Stöpsel auch zum Trocknen von auf Papierfilter befindlichen Eiweissniederschlägen im Luftbad und über Schwefelsäure sehr zu empfehlen, man gelangt mit ihnen viel rascher zum Ziele als mit den Trockengläschen. Bei letzterem ist eben die Luftcirculation eine viel geringere als bei dem an beiden Seiten offenen Glaswolltrichter.

Approximative Eiweissbestimmung.

Die Umständlichkeit der Wägungsmethoden, namentlich auch die lange Zeit, deren es zur Ausführung derselben bedarf, hat für praktische Zwecke der approximativen Eiweissbestimmung Eingang verschafft. Sie soll für jene Fälle dienen, in denen sich der Praktiker damit begnügt, zunächst die ungefähre Menge des Eiweissgehaltes im Harn und dann die Zu- und Abnahme desselbem im Verlaufe der Krankheit zu erfahren. Doch da die Angaben der Schätzungsmethoden selbst unverlässlich sind, die Zu- und Abnahme der Eiweissausscheidung in den meisten Krankheitsfällen eine so allmälige ist, dass die in Betracht kommenden Mengen zumeist innerhalb der Beobachtungsfehler dieser Methoden fallen, so sind sie dort, wo es sich um ein sicheres Urtheil handelt, keineswegs brauchbar.

Enthält der Harn weniger als 1‰ Eiweiss, so erhält man mit Hilfe der schärfsten Reactionen nur eine Opalescenz bis eine mehr weniger deutliche Trübung oder höchstens eine sehr feinflockige Abscheidung. Man könnte daran denken, die Niederschläge, wie sie bei der Kochprobe erhalten werden, zur approximativen Schätzung der entsprechenden Gewichtsmengen zu benützen. In einer 1procentigen Eiweisslösung zeigte der Eiweissniederschlag bei einer Flüssigkeits-

säule von 7·8 Cm. Höhe in einer Eprouvette von 15 Mm. Lichte eine Höhe von 13 Mm.; bei einem Eiweissgehalt von 0·5% eine Höhe von 9 Mm. und bei 0·25% Eiweissgehalt eine Höhe von 7 Mm. unter den gleichen Verhältnissen. Die Höhe der Niederschläge ist also keineswegs proportional dem Eiweissgehalte der Lösung. Als das specifische Gewicht der Eiweisslösung durch Zusatz von Kochsalzlösung erhöht wurde, nahm das Volum des durch Erhitzen erzeugten Eiweissniederschlages in der 1procentigen Lösung um mehr als das Doppelte zu und in den Lösungen von 0·5% und 0·25%, bei gleicher Höhe der Flüssigkeitssäule und der Lichtung, im ersteren Falle um ungefähr das Doppelte, im letzteren um viel weniger als das Doppelte. Es wirkt also bei höherem specifischen Gewichte des Mediums die überliegende Schichte, weil deren einzelne Partikelchen gleichsam in der Flüssigkeit schwimmen, auf die unterliegende nicht in der Weise durch Druck ein, wie dies bei geringerer Dichte desselben der Fall ist. (S. auch Esbach's Albuminimeter.)

1. Methode nach **Roberts-Stolnikoff** in der Ausführung von Brandberg. Bei dieser Probe wird der Harn so weit mit Wasser verdünnt, bis er die Salpetersäureprobe (s. pag. 182) nach Ablauf von 2—3 Minuten schwach, aber deutlich gibt, der entsprechende Eiweissring tritt in diesem Zeitintervall dann auf, wenn die Eiweisslösung 3·3 Mgrm. Eiweiss in 100 Ccm. enthält; aus der zur Hervorbringung dieser Erscheinung nothwendigen Verdünnung des zu untersuchenden Harnes kann man den ursprünglichen Eiweissgehalt des Harnes leicht berechnen.

Zur Ausführung der Probe bringt man auf den Boden eines Reagensglases mit einer Pipette, ohne die Wand zu benetzen, eine circa 1 Cm. hohe Schichte concentrirter Salpetersäure, zu dieser fügt man den verdünnten Harn in einer spitz ausgezogenen Pipette in der Weise, dass der Harn langsam an der Wand des Reagensglases herab auf die Säure fliesst, indem man die Pipette in dem Masse zurückzieht, als die Flüssigkeit steigt. Das Auftreten des Eiweissringes soll durch einen dunklen Hintergrund beobachtet werden.

Man verdünnt den Harn zunächst auf das Zehnfache, tritt der Eiweissring nach 2—3 Minuten auf, so enthält der $^1/_{10}$-Harn $^1/_{300}$% gleich 3·3 Mgrm. Eiweiss in 100 Ccm. verdünntem Harn, zumeist tritt er aber eher auf und der Harn ist dann weiter zu verdünnen. Dies geschieht in folgender Weise: Man misst je 10 Ccm. Wasser in Reagensgläser und misst in das 1. Glas 1 Ccm., in das 2. Glas 2 Ccm. u. s. f. von dem verdünnten Harn und schüttelt um. Unter diesen Proben findet man zwei um 1 Ccm. verdünnten Harn von einander differirende, von welchen die eine den Eiweissring zu spät, die andere zu früh ergibt. Man nimmt nun zu den weiteren Proben von dem $^1/_{10}$-Harn Volumina, welche zwischen den beiden früher gefundenen Grenzwerthen liegen, und ermittelt in dieser Weise das von dem $^1/_{10}$-Harn für die richtige Reaction erforderliche Volumen auf $^1/_{10}$ Ccm. genau. Den Eiweissgehalt in 100 Ccm. Harn berechnet man nach der Formel $\frac{10 + V}{30\,V}$, worin V das Volumen des zehnfach verdünnten Harnes bedeutet, welche zu 10 Ccm. Wasser zugesetzt werden musste. Waren von diesem z. B. 7·4 Ccm. für die richtige Probe erforderlich, so enthielt der Harn $\frac{17{\cdot}4}{30\,.\,7{\cdot}4} = 17{\cdot}4 : 222 = 0{\cdot}0783$ Grm. Eiweiss in 100 Ccm.

Dass man es hier nur mit einer Schätzungsmethode zu thun, ergibt sich deutlich aus den grossen Differenzen der Resultate gegenüber den durch Wägung erzielten (Brandberg's Beobachtungen), welche zwischen 0·2—40·2% schwanken.

2. Methode mit **Esbach's** Albuminimeter. Dieselbe ermöglicht, aus der Höhe des in einer bestimmten Weise erhaltenen Eiweissniederschlages den Gehalt des Harnes an Eiweiss abzuschätzen. Der von Esbach für diese Methode angegebene Apparat (s. Fig. 19), der Albuminimeter, stellt ein starkwandiges Reagensglas dar von 15 Cm. Länge und 15—16 Mm. Lichtung, auf welches folgende Marken eingetragen sind: die höchste mit **R** bezeichnet, die darunter befindliche mit **U** und die untersten mit den Zahlen von 7—1 und $^1/_2$ bezeichneten in von oben nach abwärts immer weiter werdenden Abständen. Als Reagens dient eine wässerige Lösung von 10 Grm. Pikrinsäure und 20 Grm. Citronensäure im Liter. Zur Bestimmung des approximativen Gehaltes an Eiweiss füllt man den sauer reagirenden, nöthigenfalls mit Essigsäure angesäuerten Harn, dessen spec. Gew. 1·006—1·008 nicht überschreiten soll (Harne von höherem spec. Gew. müssen durch Verdünnung auf diese Dichte gebracht werden), in das Gefäss bis **U**, ebenso das Reagens bis zur Marke **R**, verschliesst das Glas mit dem Daumen und kehrt mehrmals vorsichtig um, so dass sich Harn und Reagens vollständig mischen, verstopft mit dem dazugehörigen Kautschukpfropf und lässt 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach dieser Zeit liest man die Höhe des Niederschlages an den mit den Zahlen versehenen Marken ab, die Zahl gibt an, wie viel Gramm Eiweiss im Liter enthalten ist. Wurde der Harn zwei- oder dreifach verdünnt, so ist die am Apparate ermittelte Zahl mit 2, beziehungsweise 3 zu multipliciren.

Fig. 19.



Esbach's Albuminimeter.

Verdünnt man einen Harn bestimmter Dichte auf sein n-faches Volum mit Wasser, so wird die Dichte desselben n-fach getheilt; ein Harn von der Dichte 1·018 mit Wasser auf das 3fache Volum gebracht, zeigt die Dichte 1·006.

Da die Höhe des Eiweissniederschlages von der Dichte der Flüssigkeit, in der er sich senkt, ferner von der Temperatur, bei der die Bildung des Niederschlages vor sich geht, und von der Höhe der gebildeten Lage desselben — die unteren Schichten werden von den höherliegenden niedergedrückt — abhängt, so ist Esbach's Albuminimeter für einigermassen verlässliche Bestimmungen nicht brauchbar. Controlbestimmungen ergaben Abweichungen von 5·9%—28·6% der gewogenen Eiweissmenge. Bei Gebrauch von Antipyreticis wird die Probe nach Esbach selbst von ihren Lobrednern für unbrauchbar erklärt.

Es wurden überdies Eiweissbestimmungen ausgeführt, mittelst

1. der densimetrischen Methode. Lang berechnete der Erste den Eiweissgehalt des Harnes aus der Differenz des specifischen Gewichtes des ursprünglichen und des von Albumin durch Erhitzen befreiten Urins, in der Annahme, dass der gefällten Eiweissmenge auch eine bestimmte Dichteverminderung entspreche und somit die diesem Verhältnisse entsprechende Zahl als constanter Factor in Rechnung gebracht werden könne. Budde wies aber aus der Theorie des Vorganges nach, Huppert und Zahor bestätigten durch Beobachtungen,

dass der Factor ein variabler sei, indem er von den Dichten der Flüssigkeit vor und nach der Entfernung des Eiweisses abhängt; Zahor zeigte aber, dass für den Harn, bei den geringen Eiweissmengen, die darin enthalten sind, die in Betracht kommenden Dichten nicht so weit auseinander liegen wie bei concentrirten Eiweisslösungen, und daher immerhin ein constanter Factor, den er mit 400 angibt, anwendbar ist. Die Ausführung der Bestimmung nach Zahor bedingt eine genaue Bestimmung der Dichte entweder mit Sprengel's Pyknometer oder mit Aräometern, welche die 4. Decimale abzulesen gestatten (4 Aräometer von 0—40, zu je 10 Graden, die auf einander geaicht sind). Der Harn wird mit so viel Essigsäure versetzt, als zur vollständigen Fällung des Eiweisses beim Kochen nöthig ist (s. pag. 186); in dem so zubereiteten Harn wird die Dichte bestimmt. Es werden hierauf 200—300 Ccm. des so zubereiteten Harnes in einer Medicinflasche, welche mittelst durch Draht befestigten Kautschukstopfens geschlossen ist, in einem Gefäss mit Wasser 10—15 Minuten im Sieden erhalten. Nach dem Erkalten wird unter Verhütung der Verdunstung filtrirt und im Filtrate wieder die Dichte bestimmt. Die Gewichtsdifferenz multiplicirt mit 400 ergibt die Eiweissmenge in Gramm pro 100 Ccm. Harn. Die nach dieser Methode erhaltenen Resultate, Eiweissmengen 0·0631—0·7634, wichen von denen der Wägungsbestimmung nach Huppert um 0·9—24·6% ab.

2. Vogel's optometrische Methode. Der sehr schwach mit Essigsäure angesäuerte Harn wird in Portionen von 4—6 Ccm. mit Wasser auf 100 Ccm. verdünnt und zum Kochen erhitzt, rasch abgekühlt und untersucht, ob der Lichtkegel einer Stearinkerze durch eine 5·5 Ccm. dicke Schicht der Mischung noch sichtbar ist. Man wiederholt den Versuch bei verschiedenen Concentrationen, bis man jenen Verdünnungsgrad getroffen hat, bei welchem das Flammenlicht gerade verschwindet. Man erhält den Procentgehalt des Harnes an Albumin, wenn man mit der Anzahl der verbrauchten Cubikcentimeter Harn in die aus chemischen Analysen von Dragendorff abgeleitete Zahl 2·3553 dividirt.

3. Von den titrimetrischen Bestimmungsmethoden des Albumins sei hier diejenige von Tanret erwähnt, welche auf die Fällbarkeit von Eiweiss durch sauere Quecksilberjodidjodkaliumlösung beruht.

Der durch dieses Fällungsmittel in einer Eiweisslösung hervorgebrachte Niederschlag ist selbst bei einem Gehalt von 0·05 Grm. im Liter noch deutlich sichtbar; jedoch auch Harnsäure, Alkaloide und Mucin werden durch das Reagens gefällt. Harnsäurereiche Harne werden daher zweckmässig vorher verdünnt; der durch Alkaloide bewirkte Niederschlag ist in Alkohol löslich; der Mucinniederschlag ist daran erkennbar, dass er sich nur allmälig in Form halbdurchsichtiger Wölkchen abscheidet, während das gefällte Albumin in Form voluminöser und compacter Flocken niederfällt. Zur Titrirung des Albumins dient eine wässerige Lösung von Quecksilberjodidjodkalium, welche in 100 Th. 3·32 Grm. Jodkalium und 1·35 Grm. Quecksilberchlorid enthält. Zur Ausführung werden 10 Ccm. Harn mit 2 Ccm. Essigsäure aus einem Tropfenzähler, dessen einzelne Tropfen 0·05 Grm. wiegen, mit dieser Lösung versetzt. Sobald der Niederschlag bleibend wird, prüft man von Zeit zu Zeit, indem man kleine Harnproben mit einem Tropfen einprocentiger Quecksilberchloridlösung auf einer Porzellanplatte zusammenbringt. Der Eintritt eines rothen Niederschlages von Quecksilberjodid zeigt an, dass sämmtliches Eiweiss ausgefällt ist. Nach Abzug von 3 Tropfen, welche im Ueberschuss zugesetzt werden müssen, um die Endreaction zu erzeugen, gibt die übrigbleibende Tropfenzahl den Gehalt des Harnes an Eiweiss mit je 0·5 Grm. im Liter für den verbrauchten Tropfen an.

§. 49. Gesonderte Bestimmung von Serumeiweiss und Globulin.

Wie Senator zeigte, ist in jedem Harn, der coagulables Eiweiss enthält, neben Serumeiweiss auch Globulin vorhanden. Ueber das Mengenverhältniss, in dem diese beiden Eiweisskörper bei den verschiedenen Nierenkrankheiten auftreten, liegen bis jetzt nur wenige

Untersuchungen vor. Nach Senator[1]), F. A. Hoffmann, Lecorché und Talamon nimmt die Menge des Globulins bei der acuten Nephritis zu; unter den chronischen Nierenleiden ist nach Senator das Globulin bei der Amyloidentartung in grösserer Menge im Harn vorhanden.

Im normalen Serum des Menschen verhält sich der Gehalt von Globulin zu Serumeiweiss wie 1 : 1·5—2. Im Harne ist das Verhältniss zwischen beiden ein sehr variables; Hammarsten fand als Grenzwerthe 8·13 und 60·24% des Gesammteiweisses an Globulin.

Da bei der Bestimmung des Globulins auch stets das Verhältniss desselben zum Serumeiweiss in Frage kommt, so wird man zunächst, je nach dem Eiweissgehalte des Harnes in 25, 50 oder 100 Ccm. die Menge von Serumalbumin und Globulin zusammen durch Wägung bestimmen, in einer zweiten gleich grossen Harnportion wird das Globulin gesondert bestimmt. Hierbei kann man das Globulin entweder mit Magnesiumsulfat — Hammarsten — oder einfacher mit Ammoniumsulfat nach Hofmeister und Pohl fällen.

Es wird die gemessene Harnmenge mit Ammoniak bis zum Verschwinden der saueren Reaction versetzt — da bei sauerer Reaction durch Ammoniumsulfat (sowie durch schwefelsaure Magnesia) auch Serumeiweiss gefällt würde —, von dem entstandenen Phosphatniederschlag abfiltrirt und das Filtrat mit dem gleichen Volumen einer kalt gesättigten Ammoniumsulfatlösung versetzt. Es entsteht ein weisser flockiger Niederschlag, den man, sobald er sich vollkommen abgesetzt hat, um die etwaige Ausscheidung eines sich später bildenden Niederschlages von Ammoniummurat zu vermeiden — auf ein bei 116° getrocknetes, dann gewogenes, aschefreies Filter bringt und mit halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung wäscht, bis im Filtrate mit Essigsäure und Ferrocyankalium kein Eiweiss mehr nachweisbar ist. Hierauf stellt man den Trichter sammt dem Filter (dieses eventuell im leeren Glaswollefilter, s. pag. 86) für mehrere Stunden in ein auf 110° angeheiztes Luftbad, um das Globulin zu coaguliren, wäscht das Filter dann mit heissem Wasser schwefelsäurefrei, dann mit Alkohol und Aether, trocknet nun bei 110° C., bis sich keine Gewichtsabnahme mehr zeigt und wägt nach dem Erkalten. Um die dem Niederschlage beigemengte Mineralsubstanz zu bestimmen, wird das Filter sammt Niederschlag im gewogenen Platintiegel weiss geglüht und nach dem Erkalten im Exsiccator gewogen. Der Unterschied vom Gesammteiweiss und Globulin ergibt die Menge des Serumeiweiss. Letzteres kann man übrigens auch aus dem Filtrate vom Globulinniederschlage durch Zusatz einiger Tropfen Essigsäure und Aufkochen oder durch Stehenlassen des auf 1% Essigsäuregehalt gebrachten Filtrates, bei Zimmertemperatur, ausfällen, auf einem Filter sammeln, trocknen und wägen.

---

[1]) Die Albuminurie. II. Aufl., Berlin 1890, pag. 137 und 150.

§. 50. Fibrin (Faserstoff).

Im Harne kommt Fibrin bei Hämaturie, auch bei Chylurie vor; auch tritt es bei hochgradigen Exsudationsprocessen der Harnwege (Cantharidinvergiftung, Tuberculose der Nieren, Croup und Diphtheritis) in den Harn über — Fibrinurie. Ist die Bildung des Fibrins schon in den Harnwegen erfolgt, so gelangt es in Form gallertiger oder flockiger Gerinnsel in den Harn, sonst entstehen die Gerinnsel erst nach der Entleerung des Harnes bei längerem Stehen.

Die sogenannten Fibrincylinder des Harnes bestehen nicht aus Faserstoff, sondern aus einer bisher wenig gekannten Eiweisssubstanz.

Zum Nachweis des Fibrins werden die Gerinnsel durch ein Leinwandfilter vom Harn getrennt und auf dem Filter gewaschen, dann werden sie in eine 1procentige Sodalösung oder 0·5procentige Kochsalzlösung übertragen und einige Zeit gekocht; hierbei geht der grösste Theil des Fibrins in Lösung. Nach dem Erkalten prüft man die klare Lösung mit einer der pag. 178 u. f. angeführten Eiweissproben.

§. 51. Albumosen (Propepton).

Die bei der Pepsinverdauung als Zwischenproduct zwischen Acidalbumin und Pepton entstehenden Albumosen sind während der Verdauung im Magen und auch im Blut vorhanden. Im Harne wurde das Vorkommen dieser Eiweisskörper zuerst bei Osteomalacie gefunden, nach v. Jaksch kommt jedoch Albumosurie selbst in schweren Fällen von Osteomalacie nicht vor; bei acuter Nephritis gleichzeitig mit coagulablem Eiweiss, auch allein beobachtete Senator Propeptonurie, bei Masern Loeb. Propeptonurie wurde ferner nachgewiesen bei multiplem Myelom von Huppert und Kahler, von Anderen überdies in einem Falle von Gravidität mit todter Frucht, im spermahaltigen Harn, bei Psychosen und in dem nach Petroleumeinreibung von Thieren, vor dem Auftreten der eigentlichen Albuminurie, entleerten Harn.

Chemisches Verhalten. Die Albumosen sind im destillirten Wasser leicht löslich, die Lösung gerinnt beim Erhitzen nicht. Die Heteroalbumose ist in Wasser nur wenig löslich, bei 40° C. mehr wie in der Kälte. Fügt man zur wässerigen Lösung Salpetersäure oder Essigsäure und Ferrocyankalium, so werden die Albumosen gefällt, die betreffenden Niederschläge verschwinden jedoch beim Erwärmen und treten beim Abkühlen wieder auf. Säuert man eine Lösung von Albumosen mit Essigsäure bis zur stark sauren Reaction an und fügt concentrirte Kochsalzlösung hinzu, so entsteht Trübung und Niederschlag; erhitzt man die trübe Lösung, so wird sie klar, beim Erkalten wieder trüb. Ist der Kochsalzzusatz grösser, so hellt sich die Lösung beim Kochen nicht mehr auf.

Der Niederschlag, welcher in der Wärme noch löslich ist, ist eine Verbindung von Albumosen mit der Säure. Aus einer neutralen Lösung der Albumosen werden diese durch Natriumchlorid in Stücken nur zum Theile abgeschieden.

Nach Huppert und Kühne stimmt die im Harne vorkommende Albumose in ihren Eigenschaften mit der von Letzterem charakterisirten Heteroalbumose überein.

Nachweis im Harne. Treten die Albumosen neben coagulablem Eiweiss im Harn auf, so ist dieses früher abzuscheiden. Man kocht den Harn nach Zusatz von $^1/_6$ Volum gesättigter Kochsalzlösung mit einem Tropfen Essigsäure und filtrirt heiss. Aus dem Filtrate werden sich die Albumosen beim Erkalten in Form einer milchigen Trübung oder eines kleinflockigen Niederschlages abscheiden. Ueberdies prüft man das Filtrat auf das Verhalten gegen Salpetersäure, sowie gegen Essigsäure und Ferrocyankalium.

Enthält der sauer reagirende Harn nur Albumosen (mit oder ohne Pepton), so wird er sich beim Erhitzen trüben, bei weiterem Kochen klären und beim Abkühlen einen Niederschlag absetzen; auch im Filtrate wird die Albumose nachweisbar sein. Der von Huppert[1]) untersuchte, mit alkalischer Reaction entleerte Harn trübte sich nach schwachem Ansäuern mit Essigsäure beim Erwärmen zwischen 53 bis 59° C. milchig und klärte sich beim Erhitzen bis zum Kochen, jedoch nicht vollständig. Die Trübung verschwand nach Zusatz von Salpetersäure zur heissen Flüssigkeit vollständig, beim Erkalten schied sich ein dicker, gelber bis orangerother Niederschlag ab, der sich später beim Kochen fast gänzlich löste und beim Erkalten wieder auftrat.

§. 52. Peptone.

Als Pepton, besser Peptone, bezeichnet man die Endproducte der Zerlegung der Eiweisskörper durch die eiweisslösenden Enzyme, sie entstehen bei der Verdauung der Eiweisskörper, aber auch bei allen chemischen Processen, ausserhalb des Organismus, welche Hydratation der Eiweisskörper bewirken: durch Einwirkung von Säuren, Alkalien, von Spaltpilzen und verschiedenen Fermenten auf Eiweissstoffe. Im Blute ist Pepton bisher nur bei Leukämie nachgewiesen worden (E. Ludwig, v. Jaksch). Im Harne ist das Auftreten von Pepton keineswegs an die Albuminurie gebunden; es wird hier zumeist bei solchen Processen gefunden, in denen eine Ansammlung und nachheriger Zerfall von Leucocyten unter günstigen Bedingungen für die Resorption des beim Zerfalle der Leucocyten (des Eiters) entstehenden Peptons in die Blutbahn stattfindet. So fand Maixner[2]) die als pyogene bezeichnete Peptonurie bei Eiterungsprocessen, in welchen Organen immer, bei eiteriger Menigitis, bei acutem Gelenksrheumatismus, bei eiteriger Phthise, bei eiterigen pleuritischen Exsudaten, bei Pneumonien im Lösungsstadium. Hierher könnte auch die während des physiologischen Puerperiums von Fischel u. A. beobachtete, sowie die in Gravidität bei todter Frucht (Köttnitz) auftretende Peptonurie eingereiht werden.

[1]) Prager med. Wochenschr. 1889, 4.
[2]) Prager Vierteljahrsschr. 1879, pag. 75—116.

Aber auch Processe, welche auf eine allgemeine oder tiefgehende Störung des Stoffwechsels beruhen oder eine solche bedingen, wie Scorbut, acute Phosphorvergiftung, acute Leberatrophie, gehen mit Peptonausscheidung einher — hämatogene Peptonurie (v. Jaksch); bei ulcerösen Processen des Darmes kann aus der Nahrung stammendes Pepton direct von den Geschwüren in die Blutbahn aufgenommen werden und von hier in den Harn übergehen — diese Form wäre als Peptonuria spuria zu bezeichnen. Auch bei plötzlich unterbrochener Ernährung der physiologischen Gewebe — wie bei Embolie und Gehirnapoplexie — kommt es zu Peptonurie (Pacanowski); dem Carcinom scheint die Peptonurie eigenthümlich zu sein (Pacanowski), sie wurde bei Carcinom der Leber, des Magens, des Oesophagus, des Rectums und des Uterus beobachtet; Bouchard beobachtete sie in vielen Fällen von Leberschwellung bei fieberlosen Kranken, Stadelmann bei interstitieller Hepatitis.

Häufig geht die Ausscheidung des Peptons im Harn gleichzeitig mit der von Albumosen einher.

Chemisches Verhalten und Nachweis des Peptons.

1. Das Pepton ist leicht löslich in Wasser, schwer in Alkohol, unlöslich in Aether und Chloroform; es dreht die Ebene des polarisirten Lichtstrahles nach links. Es wird aus seinen Lösungen selbst bei Gegenwart von Neutralsalzen durch Essigsäure (oder Salzsäure) und Ferrocyankalium, welche alle übrigen Einweissstoffe fällen, nicht gefällt. Von den Neutralsalzen bewirkt nur das Ammoniumsulfat beim Sättigen der Lösung mit dem Salz eine Fällung des Pepton.

2. Pepton ist fällbar durch Gerbsäure, Jodquecksilberjodkalium, in schwach salzsauerer Lösung durch Phosphorwolfram- und durch Phosphormolybdänsäure, ferner durch Sublimat, salpetersaueres Silber und auch Pikrinsäure.

3. Versetzt man eine wässerige Peptonlösung mit Natronlauge und wenig Kupfersulfat, so färbt sich diese schon in der Kälte purpurroth — Biuretreaction —; wird mehr Kupferlösung hinzugefügt, so färbt sich die Flüssigkeit blau. Die übrigen Eiweisskörper geben dieselbe Reaction beim Kochen ebenfalls. Von Millon's Reagens wird Pepton gefällt und beim Erwärmen roth gefärbt.

Da die zum Nachweis des Peptons dienenden sub 3 erwähnten Reactionen, den Eiweisskörpern überhaupt eigen sind, so muss der Harn von Mucin, Nucleoalbumin, Eiweiss und Albumosen absolut frei sein, wenn durch dieselben das Vorkommen von Pepton im Harn erwiesen werden soll. Mucin, welches in jedem Harne vorkommt und sich durch Essigsäure allein nicht vollständig fällen lässt, soll aus jedem auf Pepton zu untersuchenden Harn früher mit essigsaurem Bleioxyd nach *a)* abgeschieden werden. Ist Eiweiss oder Pepton im Harne vorhanden, so werden diese am sichersten mit essigsaurem Eisenoxyd nach *b)* daraus entfernt.

a) Zur Entfernung des Mucins und mucinartiger Körper durch Bleiacetat ist eine vollständige Ausfällung des Harnes nicht nothwendig, es genügt zumeist, dem Harn unter Umrühren so viel Bleizuckerlösung zuzufügen, dass ein dichter, flockiger Niederschlag entsteht. Das Filtrat ist dann noch frei von Blei, während der mucinartige Körper schon völlig entfernt ist. Zeigt das Filtrat auf Zusatz von Essigsäure allein oder von Essigsäure und Ferrocyankalium nach mehreren Minuten noch eine Trübung, dann muss die Fällung mit Bleizucker wiederholt werden.

b) Es werden 0·5 L. des eiweisshältigen Harnes in eine Schale gebracht, mit ungefähr 10 Ccm. einer concentrirten Lösung von Natriumacetat versetzt, hierauf wird so lange von einer concentrirten Lösung von Eisenchlorid zugetröpfelt, bis die Flüssigkeit bleibend rothe Färbung angenommen hat. Man stumpft nun die stark saure Flüssigkeit mit Alkali bis zur ganz schwach saueren Reaction ab, kocht auf und bringt nach dem Erkalten auf's Filter. Sind Eisen- und Alkalizusatz richtig getroffen, so ist das Filtrat, wie man sich durch Prüfung mit Essigsäure und Ferrocyankalium überzeugen kann, frei von Eisen und Eiweiss.

Ist der Harn frei von Mucin und Eiweisskörpern, dann kann man versuchen, Pepton darin d i r e c t nachzuweisen, was allerdings wegen der zu geringen Mengen desselben nur selten gelingt, so dass der negative Ausfall der directen Probe keinen Beweis dafür liefert, dass der Harn kein Pepton enthält:

1. Man versetzt den Harn mit $1/_5$ Volum Essigsäure und darauf mit Phosphorwolframsäure (H o f m e i s t e r); zeigt sich im Harn selbst nach längerem Stehen keine Trübung, so ist er wahrscheinlich nicht peptonhältig; eine sofort nach der Probe eintretende milchige Trübung kann von Pepton herrühren.

2. Man prüft mittelst B i u r e t p r o b e; sie wird sehr empfindlich, wenn man die mit Natronlauge alkalisch gemachte Probe mit einer sehr verdünnten (kaum noch gefärbten) Kupferlösung überschichtet.

Zum s i c h e r e n N a c h w e i s des Peptons muss dasselbe durch Fällung mittelst Salzsäure und Phosphorwolframsäure (H o f m e i s t e r) i s o l i r t werden. Der eiweissfreie oder eiweissfrei gemachte Harn wird mit ein Zehntel seines Volums concentrirter Salzsäure versetzt, sauere Phosphorwolframsäurelösung so lange hinzugefügt, als damit eine Fällung entsteht, der entstandene Niederschlag sofort auf das Filter gebracht (Absitzenlassen ist zu vermeiden) und mit verdünnter (3—5procentiger) Schwefelsäure ausgewaschen. Der Filterrückstand wird in einer Reibschale mit Barythydrat innig verrieben und mit wenig Wasser bei gelinder Wärme digerirt, bis die ursprünglich grüne Masse durchaus Gelbfärbung angenommen hat, und auf ein Filter, zweckmässig mit Saugvorrichtung, gebracht. Das Filtrat enthält sämmtliches, im Harn etwa vorhandenes Pepton; man befreit es durch verdünnte Schwefelsäure vom Baryt, macht die von Bariumsulfat abfiltrirte Lösung mit Natronlauge alkalisch und führt durch Zusatz sehr verdünnter Kupferlösung die Biuretprobe aus. Enthält der Harn im Liter 0·1 Grm. Pepton, so tritt rothviolette Färbung auf.

L. Devoto (Zeitschr. f. physiol. Chemie. XV, pag. 465) fällt zum Nachweise des Peptons zunächst die Eiweisskörper (eventuell nur die Nucleoalbumine) des Harnes, indem er diesen mit krystallisirtem Ammonsulfat (80 Grm. auf 100 Ccm. Harn) versetzt und nachdem die Krystalle gelöst, die Mischung 30—40 Minuten lang dem Dampfe siedenden Wassers in einem Dampftopfe aussetzt. Nach dem Erkalten wird filtrirt, und das Pepton im Filtrate mittelst der Biuretprobe, unter Zusatz von viel concentrirter Natronlauge, nachgewiesen. Sicherer wird der Nachweis, wenn man das Coagulum und das auskrystallisirte Salz auf dem Filter auswäscht und zum Aufsuchen des Peptons die Waschwässer verwendet; doch ist bei einem negativen Ausfall der ersten Probe die Prüfung der späteren Portionen des Waschwassers noch fortzusetzen, namentlich wenn man über die Abwesenheit des Peptons Gewissheit haben will.

§. 53. Schleimsubstanzen des Harnes (Mucin, Nucleoalbumine).

Aus bei weitem den meisten Harnen gesunder Menschen scheidet sich nach längerem Stehen ein schleimiges Wölkchen ab — Nubecula —, dem einige Epithelien aus den Harnwegen beigemengt sind. Ausser dieser eigentlichen Schleimsubstanz des Harnes findet man bei Reizungszuständen der Blase, der Harnröhre und der Scheide, ferner bei Entzündungen der Niere, bei verschiedenen Leberkrankheiten, bei den verschiedenen Formen der Leukämie, bei acuten Erkrankungen, welche mit Reizung der Niere einhergehen (Scarlatina, Diphtherie), nach Application nierenreizender Substanzen auf die Haut, den Harn mehr weniger schleimhältig. Indem man früher als den Repräsentanten der schleimigen Absonderungen des thierischen Organismus ausschliesslich das Mucin betrachtete, wurde auch aller im Harn vorkommende Schleim als Mucin betrachtet. Weitere Erfahrungen lehrten, dass einige schleimige Secrete, wie z. B. der Synovialschleim, der Schleim der Gallenblase, diese Eigenschaft nicht dem Mucin, sondern Nucleoalbuminen verdanken, Eiweisskörpern, welche einen Hauptbestandtheil des Protoplasmas bilden und in verschiedenen Secreten in scheinbarer Lösung als zerfallenes oder umgewandeltes Protoplasma vorkommmen. Da nun das Mucin und die Nucleoalbumine in ihrem chemischen Verhalten grosse Aehnlichkeit zeigen, war es möglich, dass einzelne Forscher zu dem Schlusse gelangten, der Schleimstoff des Harnes bestehe nur aus Nucleoalbuminen. Neuere Untersuchungen (Noorden und Malfatti) stellen das Vorkommen von Mucin im normalen Harn ausser Zweifel und F. Obermayer[1]) hat das Vorkommen von Nucleoalbumin im Harne bei den obenerwähnten Krankheiten der Niere und der Leber, sowie bei Leukämie angegeben.

[1]) Centralbl. f. klin. Med. 1892, 1.

Der Schleim kommt im Harn zumeist in sehr geringen Mengen vor, doch ist der Nachweis von Schleim im Harn von Wichtigkeit wegen der Möglichkeit der Verwechslung desselben mit geringen Eiweissmengen und zur Beurtheilung des Zustandes der Blase, häufig auch um auf die Beschaffenheit von im Sedimente vorkommenden Leucocyten, ob diese als Schleim- oder Eiterkörperchen zu betrachten sind, schliessen zu können (siehe pag. 290); der sichere Nachweis von Nucleoalbumin als solchem im Harn, in Folge der Schädigung der Nierenepithelien, insbesondere der Medullaris, ist von klinischem Interesse.

Chemisches Verhalten. 1. Mucin sowohl wie Nucleoalbumine sind im Harne durch Essigsäure fällbar. Die Unterschiede beider Körper ergeben sich aus Folgendem:

I. Mucin. 1. Das von Schleimdrüsen abgesonderte (auch in gewissen Geweben vorhandene) Mucin gehört zu den Glycoproteiden, es wird durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren in Eiweissstoffe und in ein Kohlenhydrat (thierisches Gummi) gespalten, welches letztere bei längerer Behandlung mit verdünnter Schwefelsäure in eine Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirende Substanz übergeht. Es enthält kein Phosphor. Je nach ihren Bildungsstätten zeigen die bisher genau untersuchten Mucine — Submaxillarmucin, Sehnenmucine — geringe Abweichungen in ihrem Verhalten gegen Säuren und Alkalien. Auch das Harnmucin ist eigenthümlicher Art, im Allgemeinen verhält es sich in seinen Reactionen nach Malfatti[1]) sehr ähnlich dem von Rollet und von Loebisch studirten Sehnenmucin.

2. Das Mucin ist unlöslich in Wasser, es ist löslich in Alkalien, bei Gegenwart von Neutralsalzen auch in sauren Flüssigkeiten (Harn). Das in Lösung befindliche Mucin wird durch Kochen gefällt. Im nativen Harn scheidet sich das Mucin in lockeren Wölkchen ab. Durch Einwirkung von Alkalien und Säuren wird das Mucin in eine Modification umgewandelt, die sich wie Albuminat verhält, doch ist das Harnmucin in dieser Richtung widerstandsfähiger als das Submaxillarmucin.

3. Essigsäure scheidet das Mucin aus dem Harn sowohl in der Kälte als in der Wärme in Form einer Trübung aus, welche allmälig kleine Flöckchen absitzen lässt, der Niederschlag ist im Ueberschuss von Essigsäure in der Kälte und Wärme unlöslich, wird aber von wenigen Tropfen Salz- oder Salpetersäure bald gelöst. Ist seit der Fällung der Substanz durch Essigsäure aus Harn längere Zeit vergangen, so lösen sich die entstandenen Flocken nicht mehr vollständig in Salzsäure.

4. Das Mucin ist durch Essigsäure aus dem Harn wegen dessen Gehalt an Neutralsalzen der Alkalien nicht in allen Fällen vollständig fällbar; besser als durch Essigsäure wird Mucin im Harne durch Mononatriumphosphat und durch Gefrierenlassen abgeschieden, aber auch nicht immer gänzlich.

---

[1]) Intern. Centralbl. f. d. Physiol. u. Path. d. Harn- u. Sexualorgane. 1891, 4.

5. Durch Essigsäure und Ferrocyankalium wird Harnmucin nicht gefällt; eine Fällung mit diesem Reagens tritt erst ein, wenn das Mucin durch längeres Stehen des Harnes (besonders im Sommer) so weit verändert wurde, dass es sich in seinen Reactionen wie Albuminat verhält.

6. Sehr verdünnte Mineralsäuren erzeugen in Harnmucinlösungen eine Fällung, welche nur in einem grossen Ueberschusse des Fällungsmittels löslich ist.

II. Nucleoalbumine. 1. Sie bilden nach Hammarsten eine Gruppe von Eiweissstoffen, welche in ihrem Verhalten grosse Aehnlichkeit mit den Globulinen zeigen, sie sind fast unlöslich in Wasser, lösen sich leicht in sehr wenig Alkali, eine solche neutrale oder sogar schwach sauer reagirende Lösung gerinnt beim Sieden nicht. Von den Neutralsalzen werden sie kaum gelöst. Die Nucleoalbumine sind phosphorhältig und spalten bei der Verdauung mittelst Pepsin Nuclein ab.

2. Die Nucleoalbumine lösen sich nach Hammarsten zum Unterschied von den Mucinen in Essigsäure, wenn auch nicht alle gleich leicht. Das Nucleoalbumin der Galle wird durch concentrirte Salpetersäure wie Eiweiss gefällt.

Nach Paijkull soll das Nucleoalbumin der Galle eine grosse Aehnlichkeit mit dem des Harnes haben; dem gegenüber muss hervorgehoben werden, dass die sicherste Unterscheidung zwischen Eiweisskörper und Schleim im Harn durch die Löslichkeit des letzteren in Salpetersäure gegeben ist.

3. Die Nucleoalbumine werden durch Eintragen von Magnesiumsulfat bis zur Sättigung aus ihren Lösungen gefällt; mit Säuren gekocht liefern sie keine reducirende Substanz.

Man prüft den Harn auf Schleim auf kurzem Wege in folgender Weise: Zeigt eine klare sauer reagirende Harnprobe auf Zusatz von Essigsäure allsogleich oder nach einigen Minuten eine Trübung, dann filtrirt man den nativen Harn; dabei bleibt der in Flocken abgeschiedene oder in der Flüssigkeit suspendirte Schleim auf dem Filter als firnissartiger Ueberzug zurück, zugleich bleibt etwas Mucin in Lösung. Versetzt man das Filtrat mit Essigsäure oder mit Mononatriumphosphat, dann scheiden sich daraus die schleimbildenden Substanzen nach einiger Zeit als Trübung oder in kleinen Flöckchen aus. Filtrirt man einen mit wenig Essigsäure versetzten Harn und erhält beim Kochen eine geringe Trübung, so kann diese, da die schleimbildenden Substanzen aus dem Harn durch dieses Reagens nicht vollständig gefällt werden und weil das in saurer Lösung befindliche Mucin durch Kochen leichter fällbar wird, immerhin noch von Mucin herrühren. In solchen Fällen ist eine Entscheidung darüber, ob die Trübung von Eiweiss oder Mucin herrührt, im nativen filtrirten Harn mittelst der Salpetersäureprobe (s. pag. 182) zu führen, bei welcher das Mucin keinen Ring gibt.

Zum Nachweis des Nucleoalbumins wird der Harn zunächst mit der dreifachen Menge Wasser verdünnt, um die lösende Wirkung der Harnsalze auf den Eiweisskörper zu mindern, filtrirt

und hierauf mit Essigsäure versetzt. Ein entstehender Niederschlag kann von Mucin und von Nucleoalbumin herrühren. Um die Anwesenheit des letzteren sicherzustellen, wird der Niederschlag auf dem Filter gesammelt, gewaschen, in wässerigem Alkali gelöst und aus der Lösung durch Eintragen von Magnesiumsulfat bei 30° C. gefällt. Der entstandene Niederschlag wird durch Lösen in Wasser und Fällen durch Essigsäure gereinigt und schliesslich zur Phosphorbestimmung durch Veraschen mit Soda und Salpeter benützt.

§. 54. **Harnzucker** (Traubenzucker, Dextrose, Glucose), $C_6H_{12}O_6 + H_2O$.

Es ist nunmehr unbestritten, dass auch der normale Harn des Menschen sehr geringe Mengen Traubenzucker (nach Pavy circa 0·05 Grm., nach Abeles nur 0·01 Grm. im Liter) enthält, eine Menge, welche sich nach einer sehr zuckerreichen Nahrung für kurze Zeit, bei der sogenannten alimentären Glycosurie, auch steigern kann. Bei Wöchnerinnen tritt während des sogenannten Milchfiebers Milchzucker (pag. 225) im Harne auf.

Die vollständige Ernährung des normalen Menschen hat den Verbrauch von 200—500 Grm. von Kohlenhydraten in der täglichen Nahrung zur Voraussetzung, welche als Traubenzucker im Darm zur Resorption gelangen und ihre Rolle als Nährstoffe im Wesentlichen dadurch erfüllen, dass sie in den Geweben zu Kohlensäure und Wasser oxydirt werden. Unter bestimmten Verhältnissen verliert der Organismus des Menschen und der Säugethiere die Fähigkeit, den in den Organismus eingeführten oder hier als Zerfallsproduct von Nährstoffen entstehenden Traubenzucker zu verbrennen, in Folge dessen sammelt sich der Zucker im Blute an und wird durch den Harn unverändert ausgeschieden. So bildet die gesteigerte Ausscheidung des Traubenzuckers durch den Harn zugleich mit einer Steigerung der Wasserausscheidung durch die Niere das sichtbarste Symptom einer aus mannigfachen Ursachen entstehenden Krankheit, des Diabetes mellitus, welche ihren Namen von den auffallendsten Symptomen herleitet, mit denen sie einhergeht.

Die Kliniker unterscheiden den Diabetes mellitus als eine mit schweren Allgemeinerscheinungen einhergehende Krankheit, bei welcher eine mehr minder reichliche Zuckerausscheidung constant vorhanden ist von der Glycosurie, bei welcher Zucker im Harne nur in geringen Mengen und nur zeitweilig ausgeschieden wird. Namentlich tritt die Glycosurie als Symptom localer Störungen, so z. B. Syphilom in der Gegend des 4. Ventrikels oder nach toxischen Einflüssen, wie bei der Kohlenoxydgasvergiftung, auf.

Das Auftreten transitorischer Glycosurien wurde beobachtet: bei Erkrankungen des Gehirnes, welche den 4. Ventrikel betreffen, so bei Hämorrhagien und bei Syphilom des 4. Ventrikels (in solchen Fällen ist die Glycosurie diagnostisch verwerthbar); bei Cerebrospinalmeningitis, bei Cholera, beim Wechselfieber, bei Herz-, Leber- und Lungenkrankheiten, bei Kohlenoxydgas- und Morphinvergiftung; v. Jaksch beobachtete sie überdies in zwei Fällen von schwerer Asphyxie nach Einathmen eines Gemenges von Kohlensäure und Stickstoff.

Sämmtliche Versuche, den Diabetes mellitus an Thieren künstlich zu erzeugen, führten mit einer einzigen Ausnahme der völligen Exstirpation des Pankreas (v. Mering und Minkowski), in deren Folge Diabetes mellitus auftritt, nur zur transitorischen Glycosurie. Eine solche wurde erzeugt:

1. Durch Verletzung einer ganz bestimmten Stelle am Boden des unteren Theiles der Rautengrube (Claude Bernard's Piqûre); 2. durch Durchschneidung oder Lähmung der vasomotorischen Bahnen im Rückenmarke von oben nach abwärts bis zum Austritt der Lebernerven (Schiff); durch die Zerstörung des obersten (Pavy), sowie des untersten Halsganglions und des ersten Brustganglions (Eckhard), der Bauchganglien (Klebs, Munk), oft auch des Splanchnicus (Hensen, v. Graefe), indem eine Anzahl vasomotorischer Leberfasern schon höher oben das Rückenmark verlassen und weiterhin auf der Bahn des Sympathicus zur Leber verlaufen. Die aus den in 1. und 2. gesetzten Eingriffen entstandene Glycosurie kann durch Durchschneidung der Nn. splanchnici aufgehoben werden. 3. Durch gewisse Gifte, welche die Lebervasomotoren lähmen: Curare, Chloroform, Aether, Chloral, Amylnitrit (Hofmann), Schwefelkohlenstoff, Chlorkohlenstoff, Morphin, Quecksilberchlorid und Kohlenoxydgas; 4. durch Einspritzung von diluirten Salzlösungen in das Blut (Bock, Hofmann); 5. durch Compression der Aorta oder der Pfortader; nach Schiff durch Blutstagnation in einer beliebigen umfangreicheren Körperregion; 6. merkwürdig ist die durch Phloridzin — ein in der Wurzelrinde des Apfelbaumes vorkommendes Glycosid — bewirkte Glycosurie, welche auch bei Thieren die durch Hungern kohlenhydratfrei wurden, auftritt. Hier muss der ausgeschiedene Zucker aus Eiweiss entstanden sein.

Von der transitorischen Glycosurie wird eine Form abgetrennt, welche nach Excessen in zuckerhaltigen Speisen und Getränken auftritt, die alimentäre Glycosurie (Worm-Müller, Rosenbach, Moritz, Luther u. A.), bei welcher der Zucker nach kurzer Zeit (2—3 Stunden) wieder aus dem Harn verschwindet. Insoferne bei sich entwickelndem Diabetes die Toleranz gegen Kohlenhydrate (d. h. die Fähigkeit, dieselben zu $CO_2 + H_2O$ zu verbrennen) mehr weniger auffallend abnimmt, kommt derselben eine gewisse symptomatische Bedeutung zu. Häufig wird die alimentäre Glycosurie erst dann erkannt, wenn man den 2—3 Stunden nach Einverleibung grösserer Kohlenhydratmengen entleerten Harn prüft. Geht eine solche alimentäre Glycosurie mit Abmagerung, vermehrtem Hunger- und Durstgefühl, neuralgischen Schmerzen etc. einher, dann steht man wohl vor einem beginnenden Diabetes. Nach v. Jaksch kommt der alimentären Glycosurie pathologische Bedeutung dann zu, wenn sie schon nach relativ geringen Mengen auftritt. Er empfiehlt als Probe 100 Grm. chemisch reinen Traubenzucker einzuführen.

Bei der Leichtigkeit, mit der die alimentäre Glycosurie auftritt, spielt eine gewisse individuelle Disposition eine erhebliche Rolle, so tritt eine solche z. B. nach 200 Grm. Traubenzucker durchaus nicht bei allen Personen auf. Auch wenn man pro Kilogramm Körpergewicht gleiche Zuckermengen verabreicht, zeigt sich zwischen verschiedenen Individuen keine Uebereinstimmung. Am leichtesten scheint nach Milchzuckergenuss die alimentäre Glycosurie zu entstehen (bei manchen Individuen erheblich bereits nach Aufnahme von 50 Grm.), am schwersten nach Genuss von Traubenzucker, während Rohrzucker in der Mitte steht. Als Maximum wurde beobachtet, dass in einem Versuche mit 200 Grm. Rohrzucker 2·8% (= 5·4 Grm.) und in einem Versuche mit 200 Grm. Traubenzucker 1% der eingeführten Zuckermenge (= 2 Grm.) im Harn erschien. Der höchste procentische Zuckergehalt des Harnes betrug für Rohrzucker 4% (Harn der ersten 3 Stunden nach Aufnahme von 500 Grm. Rohrzucker), für Traubenzucker 1% (Harn der ersten 3 Stunden nach Aufnahme von 200 Grm. Traubenzucker). Meist ist dagegen

der procentische Zuckergehalt erheblich niedriger, für Rohrzucker 1%, für Traubenzucker 0·5% nicht überschreitend. Die alimentären Glycosurien sind sehr flüchtiger Natur, sie dauern in der Regel bei Aufnahme von circa 200 Grm. Zucker für Traubenzucker nur etwa 3, für Rohrzucker nur wenig mehr als 6 Stunden.

In einem Falle von leichtem Diabetes wurde constatirt, dass nach reichlichem Rohrzuckergenuss hier neben Traubenzucker ebenfalls Rohrzucker zur Ausscheidung kommt. Ebenso verhielt sich ein mit Phloridzin glycosurisch gemachter Mensch.

Nach Seegen tritt der Diabetes in zwei Formen auf. Bei der einen prognostisch günstigeren und milden Form findet nur dann Zuckerausscheidung statt, wenn Amylacea dem Körper zugeführt werden, während bei der zweiten, schweren Form die Zuckerausscheidung von der Nahrung ganz unabhängig ist. Cantani, Ebstein, Senator halten die beiden Formen für verschiedene Intensitätsgrade desselben Leidens. Nach Külz bedarf es manchmal 2—3 Wochen, bis auch bei absoluter Fleischdiät der Zucker gänzlich aus dem Harn verschwindet; er räth daher, den Patienten schon mehrere Tage vor der Beobachtung strengere Diät einhalten zu lassen, wodurch die Probe mit absoluter Fleischdiät beträchtlich abgekürzt wird.

Der Harn bei hochgradigem Diabetes mellitus zeigt auch in seinen allgemeinen Eigenschaften auffallende Abweichungen vom normalen Harn, vor Allem die grosse Menge, welche 6—10 Liter in 24 Stunden erreichen kann, bei gleichzeitigem hohen spec. Gew. 1030—1040 des Harnes. Durch die grosse Wassermenge werden die Harnfarbstoffe, auch wenn sie in absolut grösserer Menge vorhanden wären, verdünnt, der Harn erscheint blassgelb. Die N-haltigen Bestandtheile des Harnes sind durchwegs vermehrt, auch die anorganischen Salze. Sedimente, namentlich Harnsäure und oxalsauren Kalk, scheidet der diabetische Harn hauptsächlich im Beginne der Krankheit ab, so lange er noch nicht zu sehr verdünnt ist, sie verschwinden mit der Zunahme des Zucker- und Wassergehaltes aus dem Harne und treten im Falle einer Abnahme der Krankheit in der ebenfalls verminderten Harnmenge wieder auf. Nach längerem Stehen findet man in allen Diabetesharnen zahlreiche Hefezellen.

In schweren Fällen von Zuckerharnruhr findet man im Harn zumeist reichlich Aceton (pag. 228), ferner β-Oxybuttersäure (pag. 238). Häufig wird als Complication des Diabetes mellitus auch Albuminurie beobachtet.

Chemische Eigenschaften der Dextrose.

1. Die reine Dextrose — Harnzucker — erscheint als weisse, warzige, krystallinische Masse, welche hier und da auch Blättchen von rhombischem Habitus eingeschlossen enthält. Sie ist weniger süss als Rohrzucker, süsser wie Milchzucker, löslich in kaltem und heissem Wasser, ferner löslich in wasserhältigem Weingeist, schwer löslich in absolutem Alkohol; über 100° erhitzt, bräunt sich die Dextrose und wird zu Caramel; sie ist direct gährungsfähig, d. h. sie wird von Hefe bei

einer mittleren Temperatur, 20—25° C., in Kohlensäure und Alkohol zerlegt. In Berührung mit eiweisshältigen Körpern geht die Dextrose leicht die Milchsäure- und Buttersäuregährung ein.

Der Traubenzucker zeigt in wässeriger Lösung, wenn dieselbe früher erhitzt war oder längere Zeit gestanden hatte, die constante specifische Drehung $(\alpha)D = +56^{\circ}$.

Der in kaltem Wasser gelöste krystallisirte Traubenzucker besitzt gleich nach dem Auflösen eine höhere Rechtsdrehung, die sich beim Stehen allmälig vermindert, schnell beim Erhitzen, bis sie endlich wieder $(\alpha)D = +56^{\circ}$ beträgt.

2. Kocht man eine Zuckerlösung mit Kali- oder Natronlauge, so wird hierbei der Zucker rasch oxydirt und die Flüssigkeit nimmt eine tiefbraune bis in's Schwarze reichende Färbung an. Versetzt man die erkaltete Lösung mit einem Tropfen concentrirter Schwefelsäure, so entwickelt dieselbe den eigenthümlichen Geruch des angebrannten Zuckers, Caramelgeruch. (Pélouze und Moore's Probe.) Bleioxyd mit Zuckerlösung erwärmt erfährt eine Verfärbung in's Fleischfarbene oder Rosenrothe (Rubner's Probe).

Hoppe-Seyler fand bei Einwirkung von Natronlauge auf Traubenzucker neben anderen unbestimmbaren Zersetzungsproducten Huminsubstanzen, Milchsäure und Brenzcatechin.

3. Wird eine Lösung von Traubenzucker mit Aetzkali oder Aetznatron versetzt und fügt man schwefelsaures Kupferoxyd hinzu, dann geht nach einigem Schütteln der zuerst entstehende Niederschlag von Kupferoxydhydrat in Lösung und es bildet sich eine schön blau gefärbte klare Flüssigkeit. Erhitzt man diese Lösung, so scheidet sich bald ein pulveriger gelbrother Niederschlag von Kupferoxydul aus. Es ist also durch Zucker in alkalischer Lösung das Kupferoxyd zu Kupferoxydul reducirt worden, $2CuO - O = Cu_2O$, während der Zucker zu Tartronsäure, Glykonsäure und anderen Säuren oxydirt wurde (Trommer's Probe).

4. Versetzt man eine alkalische Lösung von Traubenzucker mit basisch-salpetersaurem Wismuthoxyd (Magisterium Bismuthi), dann scheidet sich zunächst ein weisser voluminöser Niederschlag von Wismuthoxydhydrat aus, der sich beim Kochen der Mischung immer mehr bräunt, bis schliesslich ein schwarzes Pulver von metallischem Wismuth niederfällt. Es wird also durch alkalische Zuckerlösungen Wismuthoxyd zu metallischem Wismuth reducirt. (Böttger's Probe.)

5. Erhitzt man eine Lösung von Traubenzucker mit einer durch kohlensaures Natron alkalisch gemachten Indigolösung zum Sieden, so geht die blaue Farbe der Probe in Gelb über, wenn viel Zucker vorhanden ist, und wird purpurroth bei geringen Mengen davon. Wird die entfärbte Flüssigkeit mit atmosphärischer Luft geschüttelt, so wird sie wieder blau, und kann sich dann beim Stehen nochmals entfärben. (Mulder's Probe.)

6. Diabenzolsulfosäure erzeugt nach Penzoldt und E. Fischer in einer mit fixem Alkali alkalisch gemachten Zuckerlösung in 10—15 Minuten eine Rothfärbung, welche allmälig in einen violetten Ton übergeht, die Färbung verschwindet bei langem Stehen

und beim Neutralisiren. Aceton, Phenol und Brenzcatechin geben bei überschüssigem Alkali mit demselben Reagens eine gelb- bis dunkelrothe Färbung, Eiweisskörper verhalten sich nach Petri ganz wie Zucker.

7. Chromsäure wird von Dextrose sowohl in saurer Lösung als in alkalischer zu Chromoxyd reducirt. (Auf die Reduction in saurer Lösung gründet sich die von Luton angegebene Probe auf Harnzucker, auf die Reduction in alkalischer Lösung Horsley's Probe.)

8. Sättigt man eine Traubenzuckerlösung mit Kochsalz und überlässt dieselbe der freiwilligen Verdunstung, dann krystallisirt oft erst nach längerer Zeit die Kochsalzverbindung des Zuckers, NaCl, $2 C_6 H_{12} O_6 + H_2 O$ in ziemlich grossen, farblosen und durchsichtigen, doppelt-sechsseitigen Pyramiden heraus. Die Krystalle sind im Wasser leicht löslich, jedoch im starken Weingeist schwerer löslich als Traubenzucker.

9. Versetzt man eine alkoholische Lösung von Traubenzucker mit einer frisch bereiteten alkoholischen Lösung von Aetzkali, dann scheidet sich die Verbindung von Kaliumoxyd mit Traubenzucker, das sogenannte Zuckerkali, $K_2O + C_6 H_{12} O_6$, sofort in weissen Flocken aus, die sich allmälig als ein halbflüssiger Niederschlag zu Boden setzen. Diese Verbindung ist sehr wichtig, um Traubenzucker aus grossen Flüssigkeitsmengen zu isoliren.

10. Erwärmt man Traubenzucker mit Phenylhydrazin, $C_6 H_5 NH - NH_2$, in essigsauerer Lösung, so entsteht eine gelbe in zu Drusen angeordneten Nadeln krystallisirende Verbindung Phenylglycosazon, $C_{18} H_{22} N_4 O_4$, welche in Wasser schwer löslich, ebenso in heissem absolutem Alkohol, leichter in heissem 60procentigem Alkohol löslich ist. Die Verbindung schmilzt bei 204—205° C. unter Gasentwicklung, sie entsteht noch in einer Lösung, welche in 100.000 Th. 2 Th. Traubenzucker enthält (E. Fischer).

Das Phenylhydrazin verbindet sich mit Aldehyden und Ketonen und daher auch mit sämmtlichen Zuckerarten. Da die Verbindungen des Phenylhydrazins mit den verschiedenen Zuckerarten verschiedene Schmelzpunkte haben, so kann man aus dem Schmelzpunkt derselben auf die Art des Zuckers schliessen, welche sich mit dem Phenylhydrazin verbunden hat. Der Traubenzucker bildet mit essigsauerem Phenylhydrazin in der Kälte nach E. Fischer zunächst farbloses leicht lösliches Dextrosephenylhydrazin unter Austritt von 1 Molekül Wasser:

$$C_6 H_{12} O_6 + C_6 H_5 NH . NH_2 = C_6 H_{12} O_5 . N_2 H . C_6 H_5 + H_2 O;$$

erst in der Wärme des Wasserbades nimmt diese Verbindung noch ein Molekül Phenylhydrazin auf und wird zu Phenylglycosazon,

$$C_6 H_{12} O_5 . N_2 H . C_6 H_5 + C_6 H_5 . NH . NH_2 = C_6 H_{10} O_4 (N_2 H . C_6 H_5)_2 + H_2 + H_2 O.$$

Dabei wird der Wasserstoff nicht frei, sondern führt ein disponibles Molekül Phenylhydrazin in Anilin und Ammoniak über.

Ueber das Verhalten der Dextrose zu Benzoylchlorid und Natronlauge, ferner zu Schwefelsäure und α-Naphthol (Furfurolreaction) s. pag. 98.

Nachweis des Zuckers im Harne.

Der Nachweis des Harnzuckers stützt sich auf die im vorigen Paragraphe erwähnten chemischen Eigenschaften desselben. Das Verhalten des Traubenzuckers beim Kochen mit Kalilauge im Harne ist jedoch nicht entscheidend genug. Es kommt daher für den Nachweis des Zuckers im Harne ausser dessen Fähigkeit die Ebene des polarisirten Lichtes nach rechts zu drehen, zumeist dessen Fähigkeit, bestimmte Metalloxyde in alkalischer Lösung zu reduciren, ferner dessen Eigenschaft, mit Phenylhydrazin in essigsauerer Lösung eine krystallinische Verbindung von bestimmtem Schmelzpunkte zu bilden und

dessen Gährungsfähigkeit nach Versetzen mit Hefe, in Betracht. Allein der Harn enthält ausser Zucker noch andere reducirende Substanzen, und ausser Traubenzucker noch andere Substanzen (Glycuronsäure), die mit Phenylhydrazin krystallinische Verbindungen liefern; somit wird man, wenn namentlich bei geringem (1—2%) Zuckergehalte des Harnes ein Zweifel obwaltet, ob der reducirende Körper Traubenzucker sei oder nicht, die sichere Entscheidung mittelst der Gährungsprobe treffen. Bezüglich der schnellen Ausführbarkeit gebührt die erste Stelle der Reductionsprobe.

Eiweisshältiger Harn muss vor Ausführung der Zuckerproben durch Kochen und nachheriges Filtriren vom Eiweiss (s. pag. 51) befreit werden.

1. Zuckerprobe mit Kalilauge. Man versetzt 5—10 Ccm. Harn in einer Eprouvette mit etwas Aetzkalilauge, schüttelt um und erhitzt die Mischung zum Kochen. Bei Gegenwart von Zucker bräunt sich der Harn, die Bräunung nimmt bei längerem Erhitzen zu. Man kann die Probe auch so anstellen, dass man von dem mit Kalilauge gemischten Harne die eine Hälfte in ein anderes Reagensglas überleert und diese erhitzt. Beim Vergleichen der beiden Hälften sieht man deutlich, dass die erhitzte Hälfte dunkler gefärbt ist als die nicht erhitzte. Man wird die Kaliprobe nur als Vorprobe auf Zucker gelten lassen, umsomehr, als sich beinahe jeder Harn nach Zusatz von Kalilauge beim Kochen ein wenig bräunt. Harne, in denen die Farbstoffe von Rheum und Senna vorhanden sind, werden beim Zusatz von Kalilauge schon in der Kälte orange- bis braunroth.

2. Probe nach Rubner mit Bleizucker und Ammoniak. Man versetzt den Harn mit Bleiacetat im Ueberschuss, filtrirt, setzt dem Filtrate so viel Ammoniak hinzu, bis ein bleibender Niederschlag auftritt und erwärmt allmälig bis zu einer Temperatur von 80° C. Bei Gegenwart von Zucker färbt sich der durch Ammoniak entstandene Niederschlag rosaroth. Nach längerem Stehen, rascher bei längerem Erwärmen auf 60—70° C. verblasst die Färbung und geht in Kaffeegelb über. Nach Penzoldt erscheint die Probe bei 0·25% Zucker nicht deutlich genug. Auch wir möchten die geringe Empfindlichkeit der Probe betonen.

Milchzucker gibt diese Probe direct nicht; erst wenn man eine Milchzuckerlösung mit Bleiacetat 3—4 Minuten kocht und dann der siedenden Lösung Ammoniak zusetzt, tritt eine ähnliche Reaction — prächtig rothe Farbe — auf. Salkowski und E. Luther finden keinen durchgreifenden qualitativen Unterschied der Probe zwischen Trauben- und Milchzucker.

3. Trommer's Probe. Man versetzt in einer Eprouvette 5 Ccm. Harn mit Kalilauge bis zur deutlich alkalischen Reaction, schüttelt und fügt nun einige Tropfen einer mässig verdünnten Lösung von schwefelsaurem Kupferoxyd hinzu. Der entstehende flockige Niederschlag von Kupferoxydhydrat wird sich bei Gegenwart von Zucker im Harne beim Umschütteln leicht lösen, indem Zucker mit vielen anderen organischen Körpern (Glycerin, Weinsäure) die Eigenschaft theilt, Kupferoxyd in alkalischer Flüssigkeit in Lösung zu halten —

eine Erscheinung, die jedoch auch normaler Harn bis zu einer gewissen Grenze zeigt. Man setzt nun Kupferlösung tropfenweise so lange zu, bis nach wiederholtem Umschütteln der Niederschlag nicht mehr gelöst wird. Erhitzt man hierauf die Mischung, so bemerkt man bei Gegenwart von Zucker im Harne, noch bevor die Flüssigkeit kocht, in den oberen stärker erwärmten Schichten derselben eine gelbe wolkige Trübung, welche bei weiterem Erhitzen sich über die ganze Flüssigkeit erstreckt und sich rasch als röthlicher, feinkörniger Niederschlag von Kupferoxydul abscheidet.

In der geschilderten Weise verläuft diese Probe nur, wenn der Harn zum Mindesten 1% Traubenzucker enthält. Es kommen nämlich im normalen Harne, auch im Fieberharne, reducirende Substanzen (s. pag. 223), namentlich Harnsäure, Kreatinin, Farbstoffe, wahrscheinlich auch Glycuronsäureverbindungen vor, deren Reductionswerth einen Gehalt von 0·1—0·5% Traubenzucker gleichkommt, andererseits haben Harnsäure, Kreatinin und freies Ammoniak die Fähigkeit, Kupferoxydul in Lösung zu halten, so dass dasselbe nicht zur Abscheidung gelangt. Es können sich die reducirenden und Kupferoxydul lösenden Eigenschaften eines normalen Harnes gerade so decken, dass es bei längerem Kochen desselben mit Kupfersulfat und Kalilauge zu keiner Abscheidung von Kupferoxydul kommt, die das Vorhandensein von 0·1—0·5% Zucker vortäuschen könnte. Das ist aber nicht immer der Fall. Thatsächlich verhält sich normaler Harn, mit 0·5% Traubenzucker versetzt, bei Ausführung der Trommer'schen Probe nicht wesentlich verschieden von einer zuckerfreien Probe desselben Harnes. Erst wenn Traubenzucker in solcher Menge im Harn vorhanden ist, dass die Kupferoxydul lösende Eigenschaft desselben übercompensirt wird, wird das Kupferoxydul gleich nach seiner Entstehung sich rasch abscheiden. Es ist also nur der baldige Eintritt der Reduction, schon vor der Siedetemperatur des Harnes, sowie die rasche Abscheidung des Kupferoxyduls als sicherer Beweis für Zucker im Harne anzusehen.

Da die Fähigkeit des Harnes, Kupferoxydul zu lösen, in der Kälte abnimmt, so erfolgt bei zuckerfreien concentrirten Harnen, die reich an sonstigen reducirenden Substanzen sind, die Ausscheidung des Kupferoxyduls erst nach dem Erkalten der Probe. Um bei der Trommer'schen Probe den Einfluss der Kupferoxydul lösenden Substanzen zu umgehen, wurde eine drei- bis vierfache Verdünnung des Probeharnes empfohlen; dabei erreicht man häufig entscheidende Resultate, aber auch nur dann, wenn Zucker schon in grösserer Menge vorhanden ist.

Eine brauchbare Abänderung der Trommer'schen Probe hat Worm-Müller angegeben. In 5 Ccm. einer bis 70—80° C. erhitzten Fehling'schen Lösung — eine Mischung von 1·5 Ccm. 2·5procentiger Kupfersulfatlösung mit 2·5 Ccm. einer alkalischen Seignettesalzlösung (nach Worm-Müller 100 Grm. Seignettesalz in einem Liter Normalnatronlauge) — werden 5 Ccm. ebenfalls bis zu dieser Temperatur erwärmten Harnes in kleinen Portionen ohne Schütteln zugesetzt; schon bei geringen Zuckermengen tritt rasch eine gelbliche, bald röthlich

werdende Trübung, vom Kupferoxydul herrührend, ein. Bei dieser Temperatur sollen die anderen, das Kupferoxyd bei Siedetemperatur gleichfalls reducirenden Substanzen, nicht oder doch nur in geringem Grade zur Wirkung kommen. Die Probe, die ich in der hier angegebenen, von Worm-Müller etwas differirenden Weise, schon Jahre lang übe, ist eine sehr glatte; indem man zur erwärmten Fehling'schen Lösung den gleichfalls erwärmten Harn in kurzen Zwischenräumen portionenweise zusetzt, erfährt man auch, wie viel Harn zugesetzt werden muss, um reichliche Reduction zu erzielen, wodurch man gleichzeitig auf den Zuckergehalt des Harnes schliessen kann; jedoch die anderen reducirenden Substanzen des Harnes werden nur zum Theil dabei eliminirt.

Nach Seegen ist das Entfärben des Harnes mittelst Thierkohle ein sehr geeignetes Mittel, um den glatten Verlauf der Zuckerreaction zu ermöglichen. Man versetzt 5—10 Ccm. Harn mit der zur Entfärbung nöthigen Menge Thierkohle (1—2 Messerspitzen), schüttelt um und filtrirt, das farblose Filtrat dient zur Anstellung der Probe. Die Kohle hält auch Zucker zurück, so dass sich der Zucker häufig erst nach dem Waschen der auf dem Filter aufgesammelten Kohle mit Wasser, in dem Waschwasser nachweisen lässt. Die zur Entfärbung dienende Kohle muss vollkommen mit Salzsäure ausgewaschen sein, da sie sonst Substanzen an das Wasser abgeben kann (Eisenoxydulsalze, schwefligsaure Salze), die für sich Kupferoxyd zu Oxydul reduciren. Die gereinigte und ausgeglühte Kohle wird zweckmässig unter vorher ausgekochtem Wasser aufbewahrt.

4. Probe mit basischem Wismuthnitrat nach Nylander. Die auf das pag. 202, sub 4, geschilderte Verhalten des Traubenzuckers zu Wismuthoxyd in alkalischer Lösung beruhende ursprüngliche Böttger'sche Reductionsprobe wird nunmehr in der Modification von Nylander ausgeführt. Man versetzt 5—10 Ccm. des eiweissfreien Harnes mit 1 Ccm. einer Lösung von 2 Grm. basisch salpetersaurem Wismuth und 4 Grm. Seignettesalz in 100 Grm. einer Lösung von 10·33 Grm. Natriumoxydhydrat in 100 Theilen Wasser (Dichte der Natronlauge 1·119) [1]) und kocht anhaltend 2—5 Minuten lang. Ist kein Zucker vorhanden, so soll der sich ausscheidende Niederschlag weiss sein; aber schon bei Gegenwart von 0·025% Zucker im Harne entsteht ein schwarzer Niederschlag. Die reducirenden Substanzen des normalen Harnes sollen bei dieser Probe, im Falle das obige Verhältniss des Reagens zum Harn, ferner der Alkaligehalt der Lauge stricte nach obiger Vorschrift eingehalten wird, nicht zur Wirkung gelangen.

Bei Gegenwart von Eiweiss könnte eine Ausscheidung von Schwefelwismuth Zucker vortäuschen. Nach Nylander soll dieser Niederschlag erst bei 1—2% Eiweiss im Harne so schwarz sein, dass er mit dem reducirten Wismuth verwechselt werden kann, bei geringeren Eiweissmengen erscheint er rothbraun. Auch nach Gebrauch von Rheum (Salkowski), von Kairin, Eucalyptustinctur, Terpentinöl, grossen Chinindosen (le Nobel) gibt die Probe im Harne einen schwarzen

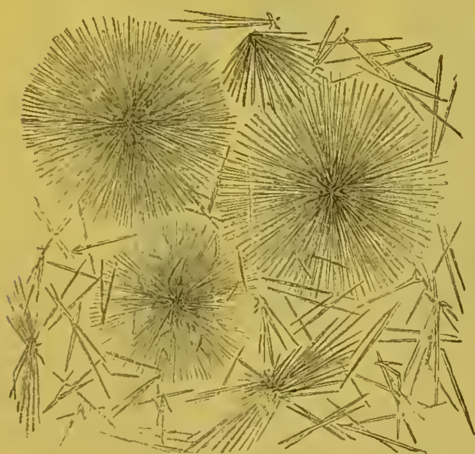
[1]) Zur Bereitung des Reagens erwärmt man die Salze mit der Lauge und filtrirt von dem, was etwa ungelöst bleibt, ab. Die Lösung hält sich Jahre lang unverändert.

Niederschlag. Nach Huppert ist Nylander's Probe in ammoniakalischem Harn nicht ausführbar.

Zur vollständigen Abscheidung des Eiweisses aus dem Harne vor Ausführung der Wismuthprobe empfahl Brücke eine angesäuerte Lösung von Jodwismuthkalium; dieselbe liefert für die ursprüngliche Böttger'sche Probe zugleich das zum Nachweise des Zuckers dienende Wismuth. Es wird der zu untersuchende Harn mit Salzsäure angesäuert und mit dem Reagens gefällt. Das Filtrat wird, nachdem man sich überzeugt hat, dass die Fällung eine vollständige war, mit Kalilauge übersättigt und mit dem entstandenen weissen Niederschlage von Wismuthoxydhydrat erhitzt. Ist der durch die Kalilauge entstandene Wismuthniederschlag sehr erheblich, so lässt man ihn absitzen, giesst dann die Flüssigkeit ab und nimmt dabei nur wenig Niederschlag mit. Man erhält die Lösung von Jodwismuthkalium, wenn man 1·5 Grm. frisch gefälltes, ungewaschenes, basisch-salpetersaures Wismuthoxyd in 20 Grm. Wasser zertheilt, bis zum Kochen erhitzt, dann 7 Grm. Jodkalium und zuletzt 20 Tropfen Salzsäure zusetzt. Die hierdurch entstehende schön orangegelbe Flüssigkeit ist das Eiweiss (und organische Basen) fällende Reagens.

5. Probe mit Phenylhydrazin nach v. Jaksch. Zu 6 bis 8 Ccm. in einer Eprouvette befindlichen Harn bringt man 2 Messerspitzen (1—2 Grm.) salzsaueres Phenylhydrazin und 3 Messerspitzen ($1\frac{1}{2}$—3 Grm.) essigsaueres Natron. Sollten sich die zugesetzten Salze bei gelindem Wasser nicht lösen, so wird noch etwas Wasser zugefügt. Das Gemisch wird in der Eprouvette in kochendes Wasser gesetzt und nach 20—30 Minuten, noch besser erst in einer Stunde in ein mit kaltem Wasser gefülltes Becherglas gebracht. Bei Gegenwart etwas grösserer Mengen von Traubenzucker scheidet sich sofort ein aus Phenylglucosazon bestehender gelber krystallinischer Niederschlag aus. Sollte der Niederschlag, wie dies manchmal vorkommt, makroskopisch amorph erscheinen, so wird man immerhin bei der mikroskopischen Untersuchung theils einzelne, theils sich büschelförmig kreuzende oder in Drusen angeordnete gelbe Nadeln finden (s. Fig. 20). Sind nur Spuren von Zucker vorhanden, so wird man im Sedimente noch vereinzelte Krystalle der obigen Art finden; das Vorkommen gelber Plättchen oder stark lichtbrechender brauner Kügelchen ist für Zucker nicht beweisend. Zum absoluten sicheren Nachweise, dass Traubenzucker vorhanden ist, gehört ausser der Form und Farbe der Krystalle auch die Bestimmung des Schmelzpunktes der Krystalle, welcher bei 204—205° liegt.

Fig. 20.



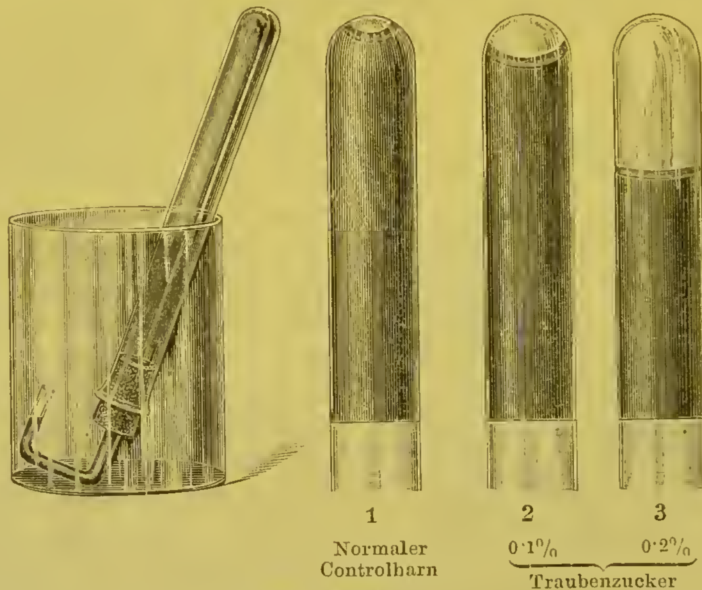
Phenylglucosazonkrystalle aus zuckerhältigem Harne (nach v. Jaksch).

Für den Praktiker liegt bei Anwesenheit einer sehr geringen Menge von Krystallen die Möglichkeit vor, dass dieselben eine Verbindung des Phenylhydrazins mit der im Harne nie fehlenden Glycuronsäure darstellen; der Schmelzpunkt dieser liegt jedoch bei circa 150° C. Ueberdies hat Hirschl nachgewiesen, dass nur nach sehr kurzem Verweilen der Eprouvette im Wasser-

bade im glycuronsäurehältigen Harne Niederschläge gefunden werden, die den Phenylglycosazonkrystallen ähneln, bleibt jedoch die Eprouvette, wie oben vorgeschrieben, eine ganze Stunde lang im kochenden Wasser, dann wird die Glycuronsäure nur amorphe braungelbe Niederschläge liefern, die sich bei der mikroskopischen Untersuchung als kleine, unregelmässig gebildete, gelbe oder braune Schollen erweisen. Nachdem nun bei der positiven Probe mit Phenylhydrazin auf Glycose sämmtliche reducirenden Substanzen des Harnes ausser Betracht kommen, die Probe noch bei 0·003% Zucker im Harne noch eine deutliche, so ist dieselbe, besonders für den Nachweis geringer Zuckermengen im Harn, zu empfehlen.

6. Die Gährungsprobe. In allen Fällen, in denen der Ausfall der Probe darüber Zweifel aufkommen lässt, ob der Harn zuckerhältig ist, ist die Gährungsprobe als die entscheidende anzustellen. Nach pag. 201 wird in einem zuckerhältigen Harne nach dem Versetzen mit Hefe Entwicklung von Kohlensäure auftreten. Eine sehr einfache und, wie ich häufig erprobt, vorwurfsfreie Form der Gährungsprobe im Harn hat Fritz Moritz[1]) angegeben. Den zu

Fig. 21.



Nach Fr. Moritz.

prüfenden Harn versetzt man mit käuflicher (zuckerfreier) Hefe (1 Grm. Hefe auf 50 Ccm. Harn), mischt gut und füllt damit eine Eprouvette von gewöhnlicher Dimension, bis zum Rande voll.

Man verschliesst nun die Eprouvette mit einem Kautschukstopfen, in dessen Bohrung ein U-förmiges Glasröhrchen angebracht ist (s. Fig. 21); letzteres füllt sich beim Verstopfen mit verdrängtem Harn. Der somit völlig luftleere Apparat kann umgedreht werden, ohne dass ein Tropfen ausfliesst; er wird nun in ein Becherglas gestellt und bei einer Temperatur von 20—30° C. der Gährung überlassen. Bei einigermassen bedeutendem Zuckergehalt wird man die Ansammlung der Kohlensäure in Form einer am oberen zugeschmolzenen Ende der Eprouvette befindlichen Gasblase, die sich stetig vergrössert, schon nach ½—1 Stunde wahrnehmen, Harne von geringem

[1]) München. med. Wochenschr. 1891, 1 u. 2.

Zuckergehalt müssen 18—20 Stunden lang beobachtet werden. Nach dieser Zeit findet man nämlich im zuckerfreien, mit Hefe versetzten Harn ein ganz kleines Gasbläschen, welches bei der sogenannten Selbstgährung der Hefe entsteht und sich auch beim Zusammenstehen der Hefe mit blossem Wasser zeigt. Es ist daher geboten, eine Controlprobe mit normalem Harn aufzustellen, um den Grad der Selbstgährung der Hefe kennen zu lernen. Eine zweite Controlprobe wird mit dem zu untersuchenden Harn ausgeführt, nachdem man ihm eine kleine Menge reinen Traubenzuckers zugefügt hat; diese belehrt uns über die gährungserregende Fähigkeit der Hefe und zugleich darüber, ob der zu untersuchende Harn nicht gährungswidrig wirkt, was übrigens kaum vorkommen dürfte. Die drei zur Probe dienenden Eprouvetten sollen den möglichst gleichen Fassungsraum und immer annähernd den gleichen Procentsatz Harn enthalten.

Um die selbstgährenden Substanzen der Hefe auszuschliessen, wäscht man diese nach Schotten in folgender Weise: Man verreibt ein Stück Hefe in einem Mörser mit Wasser, giesst das Wasser ab, wäscht nochmals durch Decantiren aus, bringt dieses auf ein aschefreies Filterchen. Nachdem das Wasser vollständig abgelaufen, wird das Filter sammt Hefe auf mehrfach zusammengelegtem Filtrirpapier ausgebreitet und einige Stunden an der Luft liegen gelassen oder durch Pressen zwischen Fliesspapier einigermassen getrocknet.

Das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Zucker wird mit absoluter Sicherheit erwiesen, wenn man ausserdem die Gährungsprobe mit einer empfindlichen Reductionsprobe (nach Worm-Müller oder Nylander) in der Weise combinirt, dass man nachweist, dass ein Harn, der z. B. Kupferoxyd in alkalischer Lösung reducirt, mit Hefe in Gährung geräth und nach der Gährung die Reductionsfähigkeit zum Theile oder ganz verloren hat, oder dass ein Harn, der reducirend wirkt, mit Hefe nicht in Gährung geräth, aber selbst nach Einwirkung der Hefe seine reducirenden Eigenschaften beibehält, weil die reducirende Substanz durch die Gährung nicht zerstörbar ist, also auch nicht Zucker sein kann (Worm-Müller, Rosenbach).

Zur Isolirung sehr kleiner Mengen von Traubenzucker aus dem Harne ist das Eindampfen zu vermeiden, weil sich der Zucker dabei leicht zersetzt, so dass geringe Mengen dabei verloren gehen.

Von den zahlreichen Methoden zur Isolirung der kleinen Zuckermengen, welche im normalen Harne vorkommen, seien folgende angeführt:

1. Abscheidung als Bleisaccharat.

a) Nach Brücke. Man fällt den Harn mit neutralem, dann mit basisch-essigsaurem Blei, filtrirt und setzt dem Filtrate Ammoniak hinzu. Der nun sich bildende Niederschlag wird auf ein Filter gesammelt, mit Wasser ausgewaschen und zwischen dicken Lagen von Fliesspapier getrocknet. Den Rückstand zerreibt man in einer Reibschale mit destillirtem Wasser und fügt dann unter stetem Reiben so lange eine concentrirte Lösung von Oxalsäure hinzu, bis das Filtrat durch weiteren Zusatz von Oxalsäure nicht mehr getrübt wird. Dieses wird mit feinvertheiltem kohlensaurem Kalk gesättigt, wieder filtrirt, mit Essigsäure schwach angesäuert und zur Trockene abgedampft. Löst man den Rückstand in wenig Wasser, so kann man mit der Lösung sämmtliche Zuckerproben mit positivem Erfolge ausführen.

b) Nach M. Abeles. Der frisch gelassene Harn wird mit siedend heiss gesättigter Chlorbleilösung im Ueberschuss gefällt, filtrirt und das Filtrat mit

Ammoniak gefällt. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen, mit Schwefelwasserstoff oder mit verdünnter Schwefelsäure zerlegt. Das Filtrat enthält den Harnzucker (auch Indoxylschwefelsäure). Will man den Bleiammoniakniederschlag zur Darstellung von Zuckerkali benützen, dann trocknet man denselben, vertheilt ihn im absoluten Alkohol und zerlegt mit Schwefelwasserstoff. Dem Filtrate wird alkoholische Kalilauge zugesetzt, worauf sich ein brauner Niederschlag nebst anderem, aus Zuckerkali bestehend, abscheidet. Der mit verdünnter Schwefelsäure zerlegte Niederschlag zeigt Rechtsdrehung und ist gährungsfähig.

2. Abscheidung als Traubenzucker-Kupferhydrat nach Salkowski. Man vermischt 20 Ccm. Harn mit 10 Ccm. 1·6 normaler Kupfersulfatlösung (199·52 Grm. Kupfersulfat im Liter) und 17·6 Ccm. Normalnatronlauge, verdünnt nach 20—25 Minuten mit 100 Ccm. Wasser und filtrirt. Wenn die Flüssigkeit abgetropft ist, wird das Filter sofort auf Fliesspapier von dem Rest Flüssigkeit vollends befreit, dann der Niederschlag in 50 Ccm. Salzsäure (1 Vol. Salzsäure von 1·12 spec. Gew. auf 10 Vol. Wasser) gelöst, das Kupfer mit Schwefelwasserstoff entfernt, das Filtrat genau mit Natriumcarbonat neutralisirt und auf 20 Ccm. eingedampft. Auf diese Weise lassen sich noch 0·5—0·05% Zucker im Harn nachweisen.

Die Abscheidung geringer Zuckermengen 3. als Benzoesäureester ist pag. 98 und 4. als Phenylglycosazon ist pag. 207 geschildert.

§. 55. Bestimmung des Traubenzuckers.

Die Bestimmung des Traubenzuckers im diabetischen Harn ist für den Kliniker von Wichtigkeit zunächst zur Erkennung der im 24stündigen Harn ausgeschiedenen Zuckermenge, mittelbar der Intensität der Erkrankung und zur Controle der Wirksamkeit der zur Bekämpfung des Leidens angewendeten diätetischen und medicamentösen Verordnungen.

Genaue Methoden zur Bestimmung des Traubenzuckers im Harne sind die mittelst der Polarisation oder mittelst titrimetrischer Reductionsanalyse ausgeführten; approximative Resultate sind durch die Gährungsprobe, auch mittelst der Furfurolreaction zu erreichen.

Nur bei Gegenwart grösserer Zuckermengen im Harn wird man sich zur vorläufigen Orientirung mit einer Schätzung derselben aus dem specifischen Gewichte nach dem Vorschlage von Bouchardat begnügen. Es werden zu diesem Zwecke die beiden letzten Zahlen des specifischen Gewichtes mit 2 und dann mit der in 24 Stunden entleerten Menge in Litern multiplicirt. Von dem Producte zieht man, wenn Polyurie besteht, 50—60 Grm., sonst 30—40 Grm. ab. Würde ein Individuum in 24 Stunden 6520 Ccm. Harn vom specifischen Gewichte 1035 entleeren, so wären darin (ungefähr) enthalten: $(35 \times 2 \cdot 6·52) - 50 = 405·4$ Grm. Zucker $= 6·2\%$.

Diese Schätzung ist auch brauchbar, um den zuckerhältigen Harn bei der Ausführung bestimmter Bestimmungsmethoden annähernd auf einen niedrigen Procentgehalt an Zucker zu verdünnen.

I. Bestimmung des Harnzuckers durch Circumpolarisation.

Die Bestimmung des im Harne vorkommenden Zuckers ist am raschesten, mit einem guten Apparate auch am genauesten, durch die polarimetrische Methode ausführbar. Der realativ hohe Preis der Polarisationsapparate ermöglicht jedoch die Benützung dieser Methode zumeist nur an öffentlichen Instituten.

Zucker und Eiweiss gehören bekanntlich mit unter jene Stoffe, deren Lösungen die Eigenschaft besitzen, die Polarisationsebene des Lichtes zu drehen. Man bezeichnet als specifisches Drehungsvermögen die Drehung, welche 1 Grm. Substanz in 1 Ccm. Flüssigkeit gelöst, bei 1 Dm. Länge der Röhre, für gelbes Licht bewirkt. Das specifische Drehungsvermögen einer Substanz ist eine feste Grösse, und da das Circumpolarisationsvermögen einer Lösung dem Inhalte derselben an polarisirender Substanz gerade proportional ist, so erhalten wir durch die Bestimmung des Drehungsvermögens einer Lösung Aufschluss über die Menge des uns bekannten optisch activen Stoffes in der untersuchten Lösung.

Allgemeines. Bei richtig eingestelltem Apparate kann man sich in einigen Minuten vom Vorhandensein des rechtsdrehenden Traubenzuckers im Harne und von der Menge desselben überzeugen, dabei bleibt der Harn durch die Prüfung unverändert und ist also noch für sämmtliche Proben brauchbar, bei denen der Zucker behufs Nachweis oder Bestimmung zerstört werden muss. Die Fehlerquellen der Zuckerbestimmung mittelst der Polarisation im Harn sind bedingt: 1. Durch die Gegenwart der im Harn vorkommenden glycuronsauren Verbindungen, welche linksdrehend sind und welche je nach ihrer Menge die Rechtsdrehung des Zuckers ausgleichen oder vermindern können. 2. Durch das Vorkommen des ebenfalls rechtsdrehenden Milchzuckers (allerdings nur bei Wöchnerinnen). 3. Durch das Vorkommen rechtsdrehender Substanzen im Harn in Folge der medicamentösen Behandlung, z. B. beim chronischen Morphinismus. 4. Durch die im diabetischen Harn nicht selten vorkommende linksdrehende β-Oxybuttersäure (pag. 238) und 5. durch das gleichzeitige Auftreten von linksdrehenden Zuckerarten (pag. 225) neben Dextrose im diabetischen Harn. Es ist daher bei genauen Untersuchungen der Harn vor und nach der Gährung zu polarisiren. Die Differenz zwischen der ersten und zweiten Bestimmung gibt den Gehalt an Traubenzucker. Da jedoch auch die Lävulose gährungsfähig ist, so wird man auf das Vorhandensein derselben überdies durch die Differenz aufmerksam gemacht, welche zwischen dem durch die Drehung und dem durch die Reductionsanalyse angezeigten Gehalt des Harnes an rechtsdrehendem Zucker vorhanden ist.

Zur polarimetrischen Bestimmung können nur klare, kaum gefärbte Harne dienen; stärker gefärbte Harne müssen daher entfärbt werden. Es gelingt dies vollkommen mittelst einer geringen Menge gesättigter Bleizuckerlösung. In Rücksicht auf die quantitativen Verhältnisse sind den Polarisationsapparaten meistens kleine Kölbchen beigegeben, welche eine Theilungsmarke für 50 Ccm. und eine zweite darüberstehende für weitere 5 Ccm. tragen. Man füllt den Kolben mit 50 Ccm. Harn, setzt 5 Ccm. Bleizuckerlösung hinzu, schüttelt gut um und filtrirt rasch durch ein Faltenfilter. Das Filtrat dient zur Bestimmung.

Man füllt sofort das vollkommen reine Beobachtungsrohr mit der Probeflüssigkeit; wenn das Rohr so weit gefüllt ist, dass die

Flüssigkeit an der Oeffnung der Röhre eine convexe Kuppe bildet, so schiebt man das Deckscheibchen in der Weise von der Seite über die Mündung, dass keine Luftblase im Rohr zurückbleibt, schraubt hierauf den Deckel daran und überzeugt sich nach dem Abwischen des Rohres, ob der Verschluss ein vollkommen dichter ist. Durch zu starkes Aufdrücken der Deckel an die durch Gummiringe geschützten Deckscheibchen des Beobachtungsrohres können diese doppeltbrechend werden und dadurch irrthümliche Beobachtungen veranlassen. Man überzeugt sich nun, ob die Flüssigkeit im Rohre genügend durchsichtig ist, indem man durch dieselbe gegen das Fenster hinsicht. Wenn die Entfärbung noch keine genügende wäre, dann könnte man 50 Ccm. des normal entfärbten Harnes neuerdings mit 5 Ccm. Bleizuckerlösung in der obigen Weise behandeln oder dem ursprünglichen Harn in einem Messcylinder $^1/_5$—$^1/_2$ seines Volumens an Bleizuckerlösung hinzufügen und weiter wie oben geschildert verfahren.

Die Entfärbung des Harnes mit Thierkohle ist bei Bestimmungen unstatthaft, da die Kohle nachweisbare Mengen an Zucker zurückhält.

Die polarimetrischen Untersuchungen werden zweckmässig im verdunkelten Raume ausgeführt.

Die directen Ergebnisse der Bestimmung beziehen sich stets auf die beobachtete zuckerhältige Flüssigkeit; hat diese zum Zwecke der Entfärbung eine Verdünnung erfahren, so ist sie bei Berechnung des Zuckergehaltes der ursprünglichen Flüssigkeit in Rechnung zu bringen. Es geschieht dies, indem man die durch Ablesung direct erhaltene oder berechnete Zuckermenge entsprechend der Verdünnung der Probe um 1—2—5 Zehntel ihres Volums mit 1·1, 1·2, 1·5 u. s. w. multiplicirt.

Zur Bestimmung des Harnzuckers durch Drehung stehen in den Laboratorien hauptsächlich das Saccharimeter von Ventzke-Soleil, der Halbschattenapparat nach Laurent und das Halbschattenpolarimeter von F. Lippich in Verwendung.

1. Das Saccharimeter von Soleil-Ventzke gestattet bei Anwendung einer 1 Dm. langen Röhre das Gewicht des in 100 Ccm. Lösung enthaltenen Zuckers bis zu Zehntel Grammen direct abzulesen. Die Bestimmung ist nur bis auf 0·1—0·2 Grm. Zucker in 100 Ccm. genau.

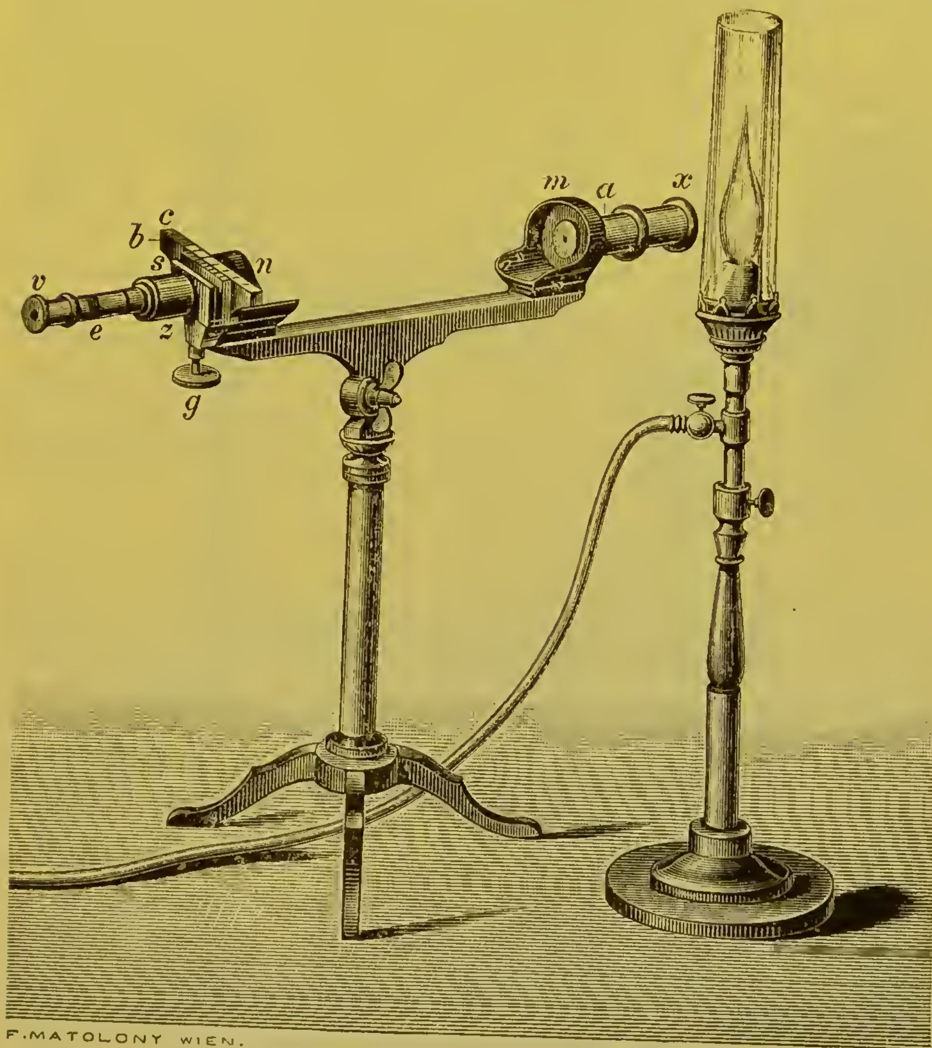
Bei der Aichung des Instrumentes ist die specifische Drehung des Traubenzuckers zu 56° statt wie richtig zu 52·5° angenommen; zur exacten Bestimmung der Zuckermenge muss also noch umgerechnet werden.

Einrichtung und Anwendung des Apparates sind wie folgt:

Bei *a*, Fig. 22, ist ein Kalkspathkrystall angebracht, bei *v* ein Nicol'sches Prisma, welches um die Sehachse des Apparates drehbar, und bei *s* ein zweites, welches als feststehend zu betrachten ist. Bei *m* ist die aus rechts und links drehendem Quarze bereitete Soleil-sche Doppelplatte, deren eine Hälfte die Polarisationsebene eben so weit nach rechts, als die andere nach links dreht. Die bei *n* befindliche Platte aus senkrecht zur Achse geschnittenem linksdrehendem Quarze deckt das ganze Gesichtsfeld und vor derselben ist bei *b*

und *c* der aus zwei rechtsdrehenden Quarzprismen gefertigte Compensator, dessen Prismen durch Zahnstangen und ein Zahnrad mit dem Griff *g* so verschoben werden können, dass das den Apparat passirende polarisirte Licht eine dickere oder dünnere Schicht von rechtsdrehendem Quarz zu durchdringen hat. Bei einer bestimmten Stellung der compensirenden Prismen wird die Linksdrehung der bei *n* befindlichen Platte gerade compensirt, beide heben sich also gegenseitig auf. Die

Fig. 22.



Compensationsprismen tragen oben die Scala und den Nonius, und der Nullstrich des Nonius fällt mit dem der Scala dann zusammen, wenn jene Compensation gerade stattfindet, ohne dass eine andere die Polarisationsebene drehende Substanz in den Apparat eigeschaltet ist. Hierbei erscheinen dem bei *v* beobachtenden Auge die beiden Hälften der bei *m* befindlichen Doppelplatte gleich gefärbt. Im Kopfe des Apparates befindet sich noch ein kleines Fernrohr *e*, damit das deut-

liche Sehen der bei *m* befindlichen Soleil'schen Platte für jedes Auge möglich gemacht werden kann. Von grosser Wichtigkeit ist es auch, der Doppelplatte jeden beliebigen Farbenton geben zu können, da nicht jedes Auge für alle Farben eine gleiche Empfindlichkeit besitzt. Man erreicht dies, indem man das Nicol'sche Prisma bei *v* dreht.

Einstellung des Apparates auf den Nullpunkt. Ist der Apparat so aufgestellt, dass der vordere Theil desselben in den Ausschnitt eines die Lampe umhüllenden Thoncylinders hineinragt, damit das Licht vom hellsten Theile der Beleuchtungsflamme in der Achse des Saccharimeters das Auge des Beobachters trifft, dann dreht man das Nicol'sche Prisma bei *v* und sucht jene Farbe, für dessen Veränderungen das Auge des Beobachters am empfindlichsten ist, in der Mehrzahl der Fälle ist dies ein helles Rosenroth. Zu gleicher Zeit muss das Fernrohr so eingestellt sein, dass die verticale Linie der Doppelplatte deutlich erscheint. Nun dreht man durch Bewegung des Griffes *g* den Compensator hin und her, bis die Färbung der beiden Hälften des Gesichtsfeldes vollkommen gleich erscheint und sieht zu, ob der Nullstrich der Scala mit dem Nullstrich des Nonius genau zusammenfällt, ob also der Nullpunkt der Scala richtig ist. Wäre dies nicht der Fall, so corrigirt man bei genau auf Null eingestelltem Compensator das unter *s* befindliche Nicol'sche Prisma, mittelst einer bei *z* befindlichen Schraube, oder eines hierzu bestimmten abnehmbaren Schlüssels hin und her, bis die Färbung beider Gesichtshälften genau gleich geworden ist. Wird das Instrument sorgfältig behandelt, so erhält sich der Nullpunkt Jahre lang constant.

Um die Bestimmung auszuführen, füllt man nun je nach der disponiblen Flüssigkeitsmenge eine der Röhren von 1 Dm. 5 Cm. oder 2·5 Cm. Länge, welche dem Instrumente beigegeben sind, mit der vollkommen klaren und ziemlich farblosen Flüssigkeit (stark gefärbte Harne werden entfärbt, s. pag. 211) und fügt dieselbe zwischen *n* und *m* in den Apparat ein, sucht die für den Beobachter möglichst empfindliche Farbe und dreht bei der Bestimmung des Harnzuckers am Griff *g* die Compensatoren nach rechts, bis die Färbung beider Gesichtshälften gleich ist. Fallen selbst nach dem Einfügen der gefüllten Röhre die 0-Striche von Scala und Nonius zusammen, dann befindet sich in der untersuchten Flüssigkeit keine mit diesem Instrumente wahrnehmbare Menge einer circumpolarisirenden Substanz (1—2 Zehntel Procent Zucker kann in diesem Polarimeter der Wahrnehmung entgehen), oder es sind Substanzen in Lösung, von denen die Rechtsdrehung der einen die Linksdrehung der anderen gerade aufhebt, z. B. bei gleichzeitiger Gegenwart von Zucker und Eiweiss im Harn (s. auch pag. 211).

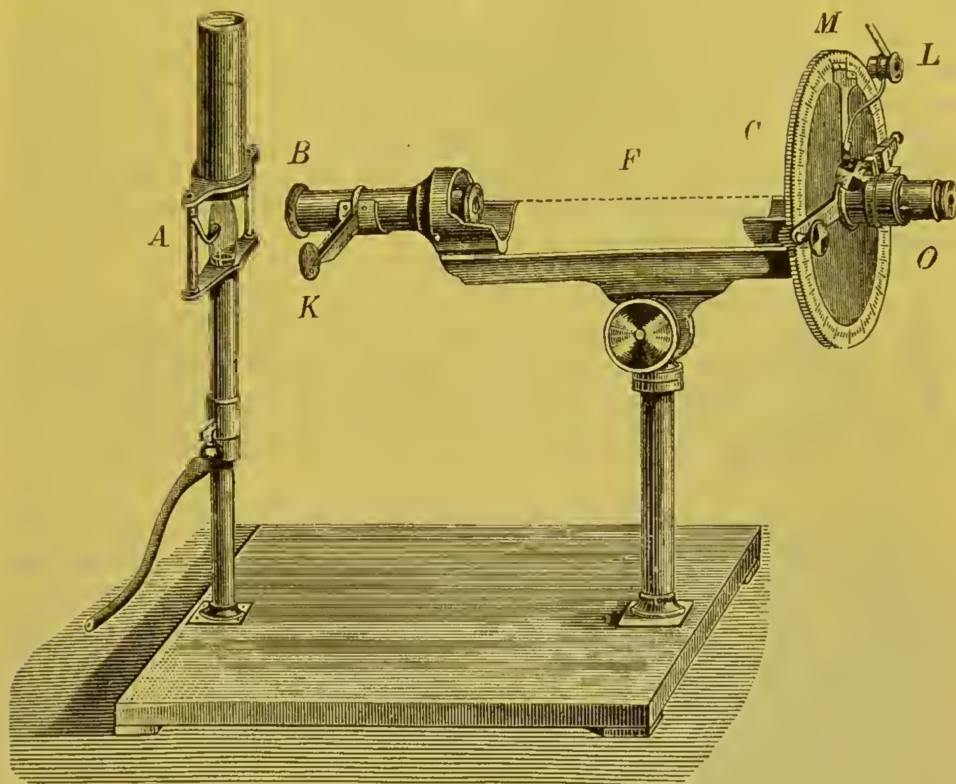
Hat man bei einer circumpolarisirenden Lösung die Farben beider Gesichtshälften nach obiger Weisung gleich gemacht, so liest man ab, um wie viele Theile der Scala und des Nonius der Nullstrich des Nonius bei Zucker nach rechts (bei Eiweiss nach links) gerückt war, die abgelesenen Theilstriche drücken die Menge in Gramm, respective Decigramm für die drehende Substanz in 100 Ccm. Flüssig-

keit aus. Bei Anwendung einer Röhre von 5 oder 2·5 Cm. Länge muss die abgelesene Gewichtsmenge der drehenden Substanz mit 2, beziehungsweise 4 multiplicirt werden.

Es ist selbst für Geübte zur Controle der Beobachtung vortheilhaft, die Einstellung der Farben beider Seiten des Gesichtsfeldes einigemal zu wiederholen, und hierbei zwischen den einzelnen Beobachtungen dem Auge einige Erholung zu gönnen, indem erfahrungsgemäss bei längerem Beobachten die Empfindlichkeit des Auges für Farbenunterschiede nicht unerheblich abnimmt.

II. Der Halbschattenapparat nach Laurent in der Ausführung von Schmidt und Haensch. Bei der Anwendung dieses Apparates ist die Beleuchtung mit homogenem Natriumlicht vorausgesetzt. Zu dem Behufe enthält der dem Apparate Fig. 23 beigegebene

Fig. 23.

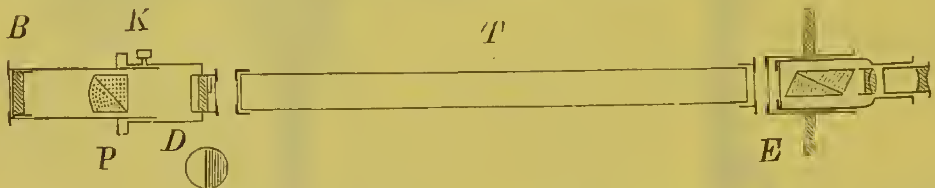


Gasbrenner ein verschiebbares Löffelchen aus Platindrahtnetz, auf welchem entweder eine Perle von geschmolzenem Kochsalz oder Soda in die nichtleuchtende Flamme gebracht wird. Das von der Natriumflamme ausgehende Licht durchdringt folgende optische Theile des Apparates (Fig. 24): zunächst die zwischen Glasplättchen eingeschlossene Platte *B* von Kaliumdichromat, zur Reinigung der gelben Strahlen von grünem, rothem, blauem und violettem Lichte dienend. Das so möglichst homogenisirte Licht wird durch den Polarisator *P*, einem combinirten, doppelt brechenden Kalkspathprisma, welches nur den ausserordentlichen Strahl durchlässt, geradlinig polarisirt und dringt dann durch ein zweites rundes Diaphragma *D*, enthaltend eine Glasplatte, auf welche eine dünne, parallel zur Achse geschliffene Platte von Quarz so

gelegt ist, dass die letztere gerade die Hälfte des Kreises bedeckt. Die Dicke der Quarzplatte muss so gewählt sein, dass die parallel und senkrecht zur Achse polarisirten gelben Strahlen bei ihrem Durchtritt einen Gangunterschied von einer halben Wellenlänge erleiden. Hierauf folgt die Glasröhre *T* mit Glasplattenverschluss an den Enden, welche die zu untersuchenden Flüssigkeiten enthält; dann in *E* ein drittes Diaphragma, ein drehbares, analysirendes Nicol *N* und die zwei Linsen *H* und *O*, ein kleines Galiläi'sches Fernrohr bildend.

Der Polarisator *P* ist mittelst des Hebels *K* um seine Achse drehbar, ebenso der Analysator *N*, dessen Azimuth am feststehenden Kreise *C* (Fig. 23) mittelst Nonius und Loupe *L* abgelesen werden kann. Der kleine Spiegel *M* beleuchtet die Theilung; die gefüllte, von Luftbläschen freie Röhre wird bei *T* eingeschaltet, nachdem vorher auf den Nullpunkt eingestellt ist. Dann stellt man durch Drehung des Analysators die Gleichheit der Helligkeit her und liest die Zahl der Grade und etwaige Bruchtheile ab. Jeder Grad der Polarisation nach rechts entspricht bei Anwendung der Röhre von 1 Dcm. Länge 1 Grm. Harnzucker in 100 Ccm. Flüssigkeit, nach links ebenso viel Eiweiss. Bei Anwendung einer Röhre von 2 Dcm. Länge wird die Ablesung durch 2 dividirt.

Fig. 24.



Um mit diesem Instrumente zu beobachten, richtet man es gegen eine Natriumflamme und schiebt das Ocular des Fernrohres so, dass das Diaphragma mit seiner verticalen Trennungslinie scharf erscheint. Beim Aufeinanderstehen der Nullpunkte von Scala und Nonius erscheinen beide Hälften des Gesichtsfeldes gleich hell. Schaltet man beim Aufeinanderstehen der Nullpunkte eine optisch active Lösung in den Apparat ein, so verdunkelt sich die eine Hälfte des Gesichtsfeldes. Die Empfindlichkeit des Apparates und damit der Prüfung wird gesteigert durch gleichzeitige Abschwächung der Intensität der Beleuchtung; man erreicht dies durch Näherung des Hebels *K* an die Mittellinie. Um nun den Zuckergehalt des Harnes zu bestimmen, wird nach Einlegen des mit dem entfärbten Harne gefüllten Rohres durch Drehung der Schraube nach rechts hin, der Nonius an der Scala so weit verschoben, bis die beiden Hälften des Gesichtsfeldes gleich hell beleuchtet sind, dann liest man die Grade an der Scala ab. Die Einrichtung des Nonius ist bei diesen Apparaten zumeist eine solche, dass 30 Theile desselben gleich 29 Theilen oder halben Graden der Scala sind. Man hat also zu den direct abgelesenen halben Graden noch so viele Dreissigstel halbe Grade hinzuzufügen, als der mit einem Striche der Scala zusammenfallende Strich des Nonius angibt. Man stellt dann folgende Gleichung auf:

$$p = \frac{a \times 100}{53 \times l}$$

wobei p die Gramme Zucker in 100 Ccm. Lösung, a die am Apparate abgelesene Grösse der Ablenkung, l die Länge des Beobachtungsrohres in Decimetern bedeutet.

Hätte z. B. bei Benützung eines 2 Dcm. langen Rohres die Ablenkung 3·25 betragen, so enthält die Flüssigkeit, das ist der mit Bleiacetat entfärbte Harn: $p = \frac{3·25 \times 100}{53·2} = 3·06\%$ Zucker.

II. Titrimetrische Bestimmung des Harnzuckers.

1. Bestimmung des Zuckers nach **Fehling's** Methode in der Ausführung von **Soxhlet**.

Princip. Unter bestimmten Bedingungen der Alkalescenz und der Verdünnung des Reactionsgemisches ist 1 Mol. Traubenzucker ($C_6H_{12}O_6$ = 180) fähig, das Oxyd von 5 Mol. Kupfersulfat 5($CuSO_4$ + + $5H_2O$) = 1247·5 zu Oxydul zu reduciren. Man kann daher aus dem Volum einer Kupferlösung von bekanntem Gehalt, welche von einer bestimmten Menge einer Zuckerlösung geradeauf reducirt wurde, auf die Menge des in letzterer befindlichen Zuckers schliessen. Man erhält nach Soxhlet bis auf ± 2% genaue Resultate nur dann, wenn die als Fehling's Lösung bekannte alkalische Kupferoxydlösung auf das Fünffache verdünnt ist, die untersuchte Zuckerlösung nicht unter 0·5 und 1% Zucker enthält und wenn man die Zuckerlösung in die Fehling'sche Flüssigkeit auf einmal einträgt.

Bereitung der Fehling'schen Lösung. In derselben wird ein Kupferoxydsalz (Kupfersulfat) durch die Gegenwart von Weinsäure in alkalischer Flüssigkeit gelöst erhalten.

Man löst 34·639 Grm. reines krystallisirtes Kupfervitriol in etwa 200 Ccm. Wasser auf, verdünnt die Lösung auf 500 Ccm. und bewahrt dieselbe in einer mit eingeriebenem Glasstöpsel verschliessbaren Flasche auf.

In einer zweiten Flasche löst man 173 Grm. krystallisirtes weinsaures Kalinatron (Seignettesalz) in 350 Ccm. reiner Natronlauge von 1·14 spec. Gew. und verdünnt das Ganze auf ein Volum von 500 Ccm. Auch diese Lösung wird in einer mit Glasstöpsel verschliessbaren Flasche aufbewahrt. Die Mischung gleicher Volumina der beiden Lösungen heisst Fehling'sche Lösung. Man nimmt 5 Ccm. der Kupferlösung und 5 Ccm. der alkalischen Seignettesalzlösung. Es entsprechen 10 Ccm. Fehling'sche Lösung 0·05 Grm. Zucker.

Man pflegt die beiden Lösungen mit einander gemischt als 1 Liter Fehling'sche Flüssigkeit an einem dunklen Orte aufzubewahren, um die Zersetzung derselben zu verhindern. Letzteres wird besser erreicht, wenn man die beiden constituirenden Bestandtheile der Fehling'schen Lösung jede für sich aufbewahrt.

Vor Ausführung der Bestimmung soll man sich durch Kochen der Fehling'schen Lösung davon überzeugen, dass dieselbe ohne Zuckerzusatz nicht reducirt wird.

Der Endpunkt der Bestimmung ist nach Soxhlet nur dann als richtig anzusehen, wenn die Fehling'sche Lösung nach Zusatz der ganzen Menge des verdünnten Harnes auf einmal, unmittelbar nach dem Kochen, gänzlich entfärbt erscheint. Dies ist nur dadurch zu erreichen, dass man das Volumen des zuzusetzenden Harnes bis auf 0·1 Ccm. genau, früher durch den Versuch ausgemittelt hat.

Ausführung. Zunächst wird der (eiweissfreie) Harn so weit verdünnt, dass er höchstens ½% Zucker enthält, wozu man sich der

pag. 210 angegebenen Schätzung des Zuckergehaltes aus dem specifischen Gewichte bedient. Im Allgemeinen wird man bei einem specifischen Gewichte von 1·030 mit einer fünffachen, bei einer grösseren Dichte mit einer zehnfachen Verdünnung des Harnes ausreichen.

Zum Abmessen des verdünnten Harnes, sowie der Fehling'schen Flüssigkeit benützt man Buretten.

Beim Vorversuche soll ermittelt werden, wie stark der Harn zu verdünnen ist, damit zur Reduction von 10 Ccm. Fehling'scher Flüssigkeit nicht mehr als zwischen 5—10 Ccm. des verdünnten Harnes verbraucht werden. Hierzu genügen 5 Ccm. Fehling'scher Flüssigkeit; man misst dieselbe in ein Kölbchen, setzt 1 Ccm. verdünnten Harn, dann etwas starke klare Natronlauge und Wasser hinzu, so dass man ein Gesammtvolumen von ungefähr 25 Ccm. erhält und erhitzt zum Kochen. Bleibt die Flüssigkeit hierbei blau, so fügt man ihr noch 1 Ccm. verdünnten Harn zu, kocht wieder auf und fährt so fort, bis man zwei um 1 Ccm. verschiedene Proben erhält, von denen die eine noch, die andere nicht mehr blau ist. Ist auch diese Bestimmung durchaus nicht genau, so können wir nach derselben den Gehalt des Harnes an Zucker so weit schätzen, um danach die Verdünnung des Harnes für die endgiltige Ermittlung des Zuckergehaltes einzurichten.

Zu diesem Zwecke nimmt man diesmal 10 Ccm. Fehling'scher Lösung, setzt ausser dem abgemessenen Harnvolum noch etwas starke Natronlauge und so viel Wasser zu, dass das Gesammtvolum beiläufig 50 Ccm. ausmacht. Das Kölbchen soll durch die Mischung nicht weniger als bis zur Hälfte gefüllt sein. Man erhitzt nun bis zum lebhaften Sieden, unterhält jedoch das Kochen nicht lange, sonst würde sich das durch Ammoniak gelöst gehaltene Kupferoxydul wieder oxydiren und beobachtet aus gleichem Grunde die Färbung an dem von der heissen Unterlage herabgenommenen Kölbchen. Jede Probe muss mit einer frischen Harnmenge angestellt werden; setzt man zu einer bereits gekochten noch blauen Probe noch weitere Zuckerlösung, so wird das Resultat falsch, beziehungsweise wegen der Reoxydation des Kupferoxyduls in der heissen Flüssigkeit, das nun noch einmal reducirt werden müsste, zu niedrig. Man beginnt mit den zwei Harnvolumen, welche bei der Vorprüfung die zwei Grenzwerthe ergeben haben, und engt die Grenzen immer mehr ein, bis man zu zwei nur um 0·1 Ccm. verschiedenen Proben gelangt, von denen die eine gerade noch blau, die andere nicht mehr blau ist. Die Farbe der über dem ausgeschiedenen Kupferoxydul befindlichen Flüssigkeit erkennt man am besten gegen einen weissen, hell beleuchteten Hintergrund — ein Blatt weisses Papier. Die Bestimmung lässt sich bei einiger Uebung trotz ihrer Umständlichkeit in einer halben Stunde zu Ende führen.

Die Berechnung geht davon aus, dass 10 Ccm. Fehling'scher Lösung 0·05 Grm. Zucker anzeigen. Das Volumen unverdünnten Harnes, in welchem diese Zuckermenge enthalten war, erfährt man, indem man die Anzahl der verbrauchten Cubikcentimeter verdünnten Harnes durch jene Zahl dividirt, welche angibt, wie vielfach der Harn verdünnt wurde. Hat man 5·6 Ccm. eines achtfach verdünnten Harnes für 10 Ccm. Fehling'sche Lösung verbraucht, dann sind 5 Cgrm. Trauben-

zucker in $\frac{5\cdot6}{8} = 0\cdot7$ Ccm. unverdünntem Harn enthalten. Nach der Proportion $0\cdot7 : 0\cdot05 = 100 : x$; $x = 7\cdot14$, enthalten 100 Ccm. dieses Harnes 7·14 Grm. Zucker. Das entspräche bei einer täglichen Ausscheidung von 3·5 Liter Harn, 249·9 Grm. Zucker in der Tagesmenge.

Das Resultat der Bestimmung ist nicht absolut genau, weil auch im diabetischen Harn ausser Zucker noch andere reducirende Substanzen vorkommen; doch tritt die Menge dieser in zuckerreichen Harnen gegenüber der gleichzeitigen grossen Harnmenge sehr zurück; in grösserem Masse wird die Bestimmung in zuckerarmen Harnen beeinflusst, so dass ein Harn, der nach dieser Titrirung nicht mehr als 0·5% Zucker anzeigt, möglicher Weise ganz frei von Zucker sein kann. Man erfährt die Menge der reducirenden Substanzen in dem titrirten Harne, wenn man nach Worm-Müller den Harn vergährt und ihn dann noch einmal titrirt (s. S. 209).

2. Bestimmung des Harnzuckers nach **Pavy**.

Princip. Die Beurtheilung der Endreaction bei der Titrirung mit Fehling's Lösung (nach der ursprünglichen Vorschrift) wird durch die Ausscheidung des Kupferoxyduls zum Theile gestört. Da nun Ammoniak das Kupferoxydul in Lösung hält, setzt Pavy der ursprünglichen Fehling'schen Lösung Ammoniak hinzu; in dem Augenblicke, in dem die dunkelblaue ammoniakalische Kupferlösung durch den allmäligen Zusatz von Harnzucker farblos wird, ist auch die ganze, in der Probeflüssigkeit enthaltene Menge von Kupferoxyd reducirt. Von der Pavy'schen Titerflüssigkeit entsprechen 10 Ccm. 5 Mgrm. Zucker.

Bereitung der Titerflüssigkeit nach Pavy. Es werden 4·158 Grm. Kupfersulfat, 20·4 Grm. Seignettesalz, 20·4 Grm. Kalihydrat und 300 Ccm. Ammoniakflüssigkeit von 0·880 spec. Gew. auf 1 Liter aufgefüllt.

Ausführung. Die Titrirung wird bei Luftausschluss durchgeführt. Ein Kolben von circa 80 Ccm. Inhalt wird mit einem doppelt durchbohrten Kork versehen. Die eine Oeffnung des Korkes nimmt das Endstück einer Mohr'schen Burette auf, welche den zu untersuchenden Harn enthält, in die zweite Oeffnung desselben wird ein U-rohr eingesetzt, welches zur Absorption des entweichenden Ammoniaks mit Bimsstein und verdünnter Säure gefüllt ist. Die Burette ist in einem Halter eingeklemmt, so dass der Kolben frei hängt und nichts die freie Durchsicht stört; um das Verschwinden der blauen Farbe genau zu beobachten, hält man ein weisses Blatt Papier hinter den Kolben. Man bringt 20 Ccm. der ammoniakalischen Kupferlösung, mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt, in den Kolben, verschliesst mit dem vorgerichteten Kork fest und fügt in die freie Oeffnung desselben die Abflussröhre der mit dem zu untersuchenden, 10—20fach verdünnten Harn gefüllten Burette. Man lässt nun einige Minuten kochen, um die Luft auszutreiben, dann lässt man von dem verdünnten Harn aus der Burette so lange zufliessen, bis die Flüssigkeit eben farblos geworden ist, dies ist der Endpunkt der Reaction; in der zur Herbeiführung desselben verbrauchten Harnmenge, welche vom Stand der Burette abzulesen ist, sind 10 Mgrm. Zucker enthalten.

Zur Berechnung dient der Ansatz n Ccm. der 10—(20)fach verdünnten Harnlösung enthalten 0·01 Grm. Zucker, daher enthält die ganze Harnmenge x Grm. Zucker.

3. Die Bestimmung nach Knapp beruht darauf, dass Quecksilbercyanid in alkalischer Lösung durch Traubenzucker zu metallischem Quecksilber reducirt wird. Die Knapp'sche Lösung enthält im Liter 10 Grm. reines, im Vacuum getrocknetes Quecksilbercyanid und 100 Ccm. Natronlauge von 1·145 Dichte (13·3 Grm. NaOH); es zeigen bei dem angegebenen Alkaligehalt des Titers und bei Einhaltung des Verfahrens nach Soxhlet 10 Ccm. Knapp'scher Lösung 0·02 Grm. Traubenzucker an. Sämmtliches Quecksilbercyanid ist reducirt, wenn ein Tropfen der Probe mit einem Tropfen alkalischer Zinnoxydullösung zusammengebracht, diesen nicht mehr grau färbt. Um genaue Resultate zu erhalten, muss man nach Soxhlet auch bei dieser Methode Harn von $^1/_2$—$1^0/_0$ Zuckergehalt verwenden und von demselben auf einmal so viel zusetzen, dass nach dem Kochen die Flüssigkeit kein Quecksilbersalz mehr enthält. Man verfährt demnach in Bezug auf Verdünnung des Harnes und der Vorproben zur Feststellung des zur vollkommenen Reduction nöthigen Harnvolumens ganz in derselben Weise, wie bei der Titrirmethode nach Fehling (S. 217) geschildert wurde.

Nach Sachsse wird statt der alkalischen Quecksilbercyanidlösung eine mit Kalilauge versetzte Lösung von Quecksilberjodid in Jodkalium zur Bestimmung von Traubenzucker benützt. Löst man 27·5 Quecksilberjodid, 38 Grm. Jodkalium und 15·15 Kalihydrat zum Liter, so entsprechen 10 Ccm. der Lösung 0·05 Grm. Zucker.

Bei sämmtlichen auf die Reduction von Metalloxyden beruhenden Bestimmungen des Zuckers kommen auch die reducirenden Substanzen des Harnes, in der bei der Bestimmung mit Fehling's Lösung erörterten Weise, in Betracht.

III. Bestimmung durch die Gährungsmethode.

Lässt man einen zuckerhältigen Harn vergähren, so sinkt das specifische Gewicht desselben, zunächst weil der Zucker entnommen ist, und dann, weil specifisch leichter Alkohol entsteht. Roberts hat demgemäss vorgeschlagen, die Zuckermenge des Harnes aus der Differenz des specifischen Gewichtes vor und nach der Gährung zu bestimmen. Es musste zur Durchführung der Methode die Zuckermenge, welche der Abnahme des specifischen Gewichtes um 0·001 entspricht, empirisch gefunden werden. Die verschiedenen Forscher, deren jeder mit einer anderen Methode die directe Controlbestimmung ausführte, fanden verschiedene Zuckermengen; so Roberts für das Sinken des specifischen Gewichtes um 0·001 einen Procentgehalt von 0·230 Zucker, Manassein 0·219, Antweiler und Breitenbend 0·263, Worm-Müller 0·430. Thatsächlich lässt sich nach Budde ein constanter Factor nicht finden, da die Grösse desselben von der Dichte des Harnes vor der Gährung und von der Dichte des Harnes nach der Gährung abhängig ist. Zur vollkommenen Vergährung des Zuckers lässt man den mit Hefe versetzten Harn bei einer Temperatur von 25—30° C. 24 bis 48 Stunden lang stehen.

Zur Ausführung der Methode bedarf es bestimmter Cautelen. Es muss das specifische Gewicht des Harnes vor und nach der Gährung bei derselben Temperatur bestimmt werden. Ferner muss die Bestimmung desselben entweder mit dem Pyenometer oder mit Aräometern, welche das specifische Gewicht bis in die vierte Stelle rechts vom Decimalpunkte genau angeben, ausgeführt werden. Die Hefe muss in

der auf pag. 209 angegebenen Weise gewaschen werden. Doch da der Factor kein constanter ist, so werden die noch so sorgfältig ausgeführten Bestimmungen nur einen Annäherungswerth haben.

Zur Berechnung des Zuckergehaltes nach der eben geschilderten Methode wird die Differenz im specifischen Gewichte vor und nach der Gährung mit der für die Abnahme des specifischen Gewichtes um 0·001 entsprechenden Zuckermenge multiplicirt und das Product durch 0·001 dividirt. Hätte also ein Harn vor der Gährung ein specifisches Gewicht von 1·035, nach der Gährung ein specifisches Gewicht von 1·015, so berechnet sich der Zuckergehalt für die Differenz 0·020 mit der Zahl von Worm-Müller

$$\frac{0·020 \times 0·43}{0·001} = 8·6\% \text{ Zucker.}$$

1. Zur Vereinfachung des eben geschilderten Verfahrens hat J. Schütz[1]) ein Aräosaccharimeter angegeben. Es wird eine mit einem bestimmten Volum Zuckerharn, etwa zwei Drittel, gefüllte Flasche im Wasser, bis zu einer bestimmten Marke eintauchend, schwimmen und nach erfolgter Vergährung des Harnzuckers umso viel mehr aus dem Wasser hervorragen, als dem Gewichte des vergohrenen Zuckers Volumina des bisher verdrängten Wassers entsprechen. Schütz construirte nun ein Fläschchen, welches aus der Tiefe des Eintauchens beim Schwimmen im Wasser, nach erfolgter Vergährung des darin befindlichen Zuckerharnes, den Procentgehalt des Zuckers bis auf $^1/_4\%$ genau direct abzulesen gestattet. Der Apparat hat die Form eines Urometers; der breitere untere Theil ist zur Aufnahme der zuckerhältigen Flüssigkeit bestimmt, der schmale Halstheil trägt die Scala der specifischen Gewichte und die Scala des procentualischen Zuckergehaltes. Am oberen Ende des Halstheiles befindet sich der Scalapunkt 0%, am Uebergange desselben in das Aufnahmsgefäss der Theilungsstrich für 8%, das heisst, hat die Flüssigkeit beispielsweise 8% Zucker, dann steigt der Apparat nach der Vergährung um die Länge des ganzen Halstheiles aus dem Wasser, in welchem er schwimmt. Zum Gebrauche füllt man das Fläschchen, das ist den unteren breiten Theil des Apparates mit der zuckerhältigen Flüssigkeit und lässt sodann dieses Aräosaccharimeter in Wasser (von 15° C.) schwimmen, wodurch es möglich ist, an der Scala links das spcifische Gewicht des Inhaltes der Flasche abzulesen. Nun bringt man 1 Grm. Presshefe in den Harn und fügt so lange Schrotkörner als Ballast hinzu, bis das Saccharimeter bis zur Marke 0% untertaucht. Hierauf wird der Apparat an einen kühlen Ort gestellt und die Gährung vollzieht sich innerhalb 24—36 Stunden. Dann erst bringt man das Saccharimeter auf's Neue in einen Standcylinder, gefüllt mit Wasser von 10° C. und liest den Theilstrich ab, bis zu welchem nach der nun abgeschlossenen Vergährung des Zuckers der Apparat einsinkt. Der abgelesene Theilstrich gibt den Zuckergehalt direct in Procenten an.

2. Zu einer approximativen Bestimmung geringer Zuckermengen (0·1—0·5%) im Harne lässt sich auch der auf pag. 208 geschilderte Nachweis des Zuckers durch Gährung nach Moritz dann verwenden, wenn man stets die gleiche, eventuell auch graduirte Eprouvette und gleiche, eventuell verdünnte Harnmengen verwendet und wenn man früher mittelst Vergährung einer entsprechend verdünnten Traubenzuckerlösung von bekanntem Gehalt (oder durch Berechnung) das einen bestimmten Promillegehalt der Zuckerlösung entsprechende Volum der Kohlensäure bei 15° C. festgestellt hat.

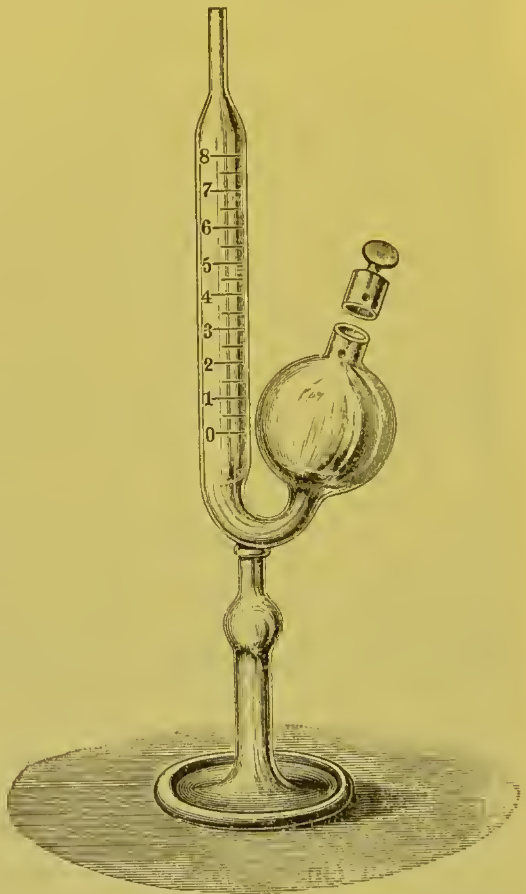
Dieses Princip ist auch in dem von Fiebig hergestellten Gährungssaccharometer verwerthet. Nach vergleichenden Versuchen, die E. Gans mit dem Halbschattenapparate ausführte, ist das Gährungssaccharometer für klinische Zwecke brauchbar. Es be-

---

[1]) München. med. Wochenschr. 1891, 39.

steht, wie Fig. 25 zeigt, aus einer U-förmigen Röhre mit einem langen, engen, graduirten, oben offenen Schenkel und einem kurzen Schenkel, der kugelförmig erweitert und durch einen Pfropfen verschliessbar ist. Der Pfropfen, sowie der Kugelhals besitzen je eine feine Oeffnung. Will man eine Zuckerbestimmung ausführen, so mischt man in einem Reagensgläschen 10 Ccm. Harn mit 90 Ccm. Wasser und schüttelt 10 Ccm. dieser Mischung mit einem Stückchen frischer Presshefe, bis eine gleichförmige Masse entstanden ist. Nun giesst man diese Flüssigkeit in den kugelförmigen Schenkel, setzt den Glasstopfen darauf, so dass die beiden erwähnten Oeffnungen correspondiren, und neigt den Apparat so, dass das im langen Schenkel stehende Flüssigkeitsniveau auf Null zu stehen kommt, und fixirt dann den Stand der Flüssigkeit dadurch, dass man durch Drehung des Stöpsels die beiden erwähnten Oeffnungen von einander entfernt und so die äussere Luft absperrt. Nach 18—20stündigem Stehen bei Zimmertemperatur hat die entstehende Kohlensäure die Flüssigkeit bis zu einem höheren Grade der Scala emporgetrieben und kann nun abgelesen werden. Die Scala ist empirisch ermittelt und zeigt die Zuckerprocente der untersuchten Flüssigkeit an, und zwar die ganzen und halben Procente direct, die Zehntel durch Schätzung.

Fig. 25.



IV. Bestimmung mittelst der Furfurolprobe.

Die auf pag. 98 geschilderte Furfurolreaction erhielt von Udransky noch in einem Tropfen eines 0·05% Traubenzucker enthaltenden Harnes, nach Luther tritt sie in 1 Tropfen eines 0·03%, nach Posner und Epenstein in dem eines 0·02% Zucker hältigen Harnes auf. Von dieser Erfahrung ausgehend, verwertheten die genannten Autoren diese Reaction zur quantitativen Bestimmung des Zuckers in folgender Weise. Es wird der zu prüfende Harn so lange mit Wasser verdünnt, bis 1 Tropfen desselben bei der alsogleich zu schildernden Probe noch die charakteristische Violettfärbung deutlich wahrnehmbar zeigt.

Man erfährt dann die Zuckermenge des Harnes in 100 Ccm., wenn man die Zahl, welche angibt, wie vielmal der Harn verdünnt wurde, mit 0·05, beziehungsweise 0·03, 0·02 multiplicirt. Schon die Verschiedenheit der constant sein sollenden Factoren zeigt uns die Probe als Schätzungsprobe. Sie wird als solche überdies noch weniger sicher wegen des subjectiven Einflusses, der sich bei Abschätzung von Farbennuancen geltend macht. Die Probe hat aber selbst den Vortheil der leichten Ausführbarkeit nicht für sich, indem sie die Anwendung einer absolut reinen Schwefelsäure, wie sie nur im chemischen Laboratorium aus der käuflichen reinen englischen Schwefelsäure darstellbar ist, zur Voraussetzung hat. Die für die Probe nothwendigen Reagentien sind: *a)* absolut reine salpetersäurefreie Schwefelsäure, *b)* ebenso reines α-Naphthol. Vom α-Naphthol stellt man sich eine 10procentige Lösung in Chloroform her. Zu einem Tropfen dieser α-Naphthollösung lässt man in einer Eprouvette 0·5 Ccm. Wasser und dann 1 Ccm. reine Schwefelsäure zufliessen; nimmt das Gemisch blos eine gelbe Färbung an, dann sind die Reagentien brauchbar. Man mischt hierauf einen Tropfen des auf Zucker zu untersuchenden (eventuell verdünnten) Harnes mit einem Tropfen der 10procentigen α-Naphthollösung in Chloroform und 1 Ccm. Wasser und unterschichtet mit concentrirter Schwefelsäure. Das Auftreten eines violetten Ringes ist, wie Eingangs bemerkt, noch wahrnehmbar mit einem Tropfen einer 0·05%, beziehungsweise 0·03% und 0·02% haltenden Zuckerlösung. Da ein Tropfen des normalen Harnes die geschilderte Reaction in ungefähr 0·2% Zuckergehalt entsprechender Intensität zeigt, so verdünnen Posner und Epenstein den Harn vor der Untersuchung mindestens um das Zehnfache; bei zwanzigfach verdünntem normalen Harn blieb die Reaction stets aus.

§. 56. Reducirende Substanzen im Harne.

Als solche bezeichnet man alle jene im normalen und im pathologischen Harne, sowie nach Einnahme bestimmter Arzneistoffe, nach Vergiftungen, darin vorkommenden Stoffe, welche (mit Ausschluss des Traubenzuckers) die Fähigkeit haben, Kupferoxyd in alkalischer Flüssigkeit in Lösung zu halten und beim Erhitzen dasselbe zu Kupferoxydul zu reduciren. Auch Orthonitrophenolpropiolsäure wird in jedem normalen oder pathologischen Harn beim Erwärmen mit Natronlauge in Indigoblau übergeführt.

Im normalen Harne sind es die Harnsäure, das Kreatinin und die Glycuronsäureverbindungen, welche bei anhaltendem Kochen Reduction des Kupferoxyds in alkalischer Lösung und Ausscheidung von Kupferoxydul bewirken. Nach Flückiger reducirt der normale menschliche Harn so stark wie eine Traubenzuckerlösung von 0·14—0·25%, nach Salkowski wie eine solche von 0·25 bis 0·59% und nach Munk wie eine solche von 0·16—0·47%, nach neueren Untersuchungen von F. Moritz doch nur wie eine Zuckerlösung von 0·1—0·23%.

Hundeharn reducirt stärker als Menschenharn, Pferdeharn schwächer.

Das Reductionsvermögen normaler Harne nimmt mit der Concentration derselben zu. In pathologischen Harnen bedingt die Vermehrung der stickstoffhältigen Extractivstoffe die Steigerung der reducirenden Eigenschaften derselben.

Von Arzneikörpern sind es namentlich jene, welche im Harne als Glycuronsäureverbindungen ausgeschieden werden, Chloral, Kampfer, Terpentin, nach deren Einfuhr in den Körper der Harn stärker reducirt. Dies ist auch der Fall nach Anwendung von Chloroform, nach Einfuhr von aromatischen Substanzen, namentlich von Benzoesäure, Kairin u. A.

v. Jaksch beobachtete in allen von ihm untersuchten Fällen von Vergiftung mit Säuren, mit Alkalien und mit Arsenik Reductionsvermögen des Harnes, ohne dass Zucker nachgewiesen werden konnte.

§. 57. Dextrin, Erythrodextrin, Glycogen, $C_6H_{10}O_5$.

E. Reichardt beobachtete öfter im Harn von Diabetikern, namentlich wenn nach Gebrauch Karlsbader Wassers der Zucker in demselben abnimmt und bis auf Spuren schwindet, eine dextrinartige, sich mit Jod braunroth färbende Substanz. Ein solcher Harn verhält sich bei der Trommer'schen Probe ähnlich einer Dextrinlösung, das heisst die ursprünglich klare blaue Flüssigkeit färbt sich erst beim längeren Erwärmen allmälig grün und dann gelb, schliesslich bisweilen dunkelbraun. Leube[1]), der an den Harnen zweier Diabetiker das gleiche Verhalten beobachtete, hält den fraglichen Körper für Glycogen, eine Annahme, welche in Anbetracht des Umstandes, dass die thierischen Gewebe wohl Glycogen, aber kein Dextrin enthalten, begründet erscheint.

Die rothe Dextrinlösung zeigt nach Krukenberg einen Absorptionsstreifen zwischen *D* und *E*, während die rothe Glycogenlösung bei günstiger Beleuchtung nur ein schwaches Band zwischen *E* und *F* nachweist.

Eigenschaften. Erythrodextrin und Glycogen sind beide amorphe Substanzen, beide werden durch Jod braunroth gefärbt. Dextrin bildet ein hygroskopisches Pulver, Glycogen ist nicht hygroskopisch. Die wässerige Lösung des ersteren ist klar, die des Glycogens opalisirend.

Beide Kohlenhydrate werden durch saccharificirende Fermente und durch Kochen mit verdünnter Salz- oder Schwefelsäure in Glycosen übergeführt. Der in einer eisenchloridhältigen Lösung durch kohlensauren Kalk erzeugte Niederschlag enthält beide Kohlenhydrate.

Zum Nachweise des Dextrins dampfte Reichardt grössere Mengen diabetischen Harnes bis zum Syrup ein. Nach Zusatz von Kali und absolutem Alkohol trat eine starke Trübung ein, die sich wie Zuckerkali am Boden vereinigte, so dass die überstehende Flüssigkeit leicht abgegossen werden konnte. Nach mehrmaligem Abwaschen mit Alkohol wurde der alkalihaltige Niederschlag in Essigsäure gelöst. Bei mehrmaligem Versetzen mit absolutem Alkohol schied sich jetzt Dextrin aus, das nach dem Waschen, Trocknen und Zerreiben ein weisses, geschmackloses Pulver darstellte und gegen die Trommer'sche Probe das erwähnte Verhalten zeigte.

Leube fällte das Glycogen aus dem frisch gelassenen diabetischen Harne mit Alkohol. Der entstandene Niederschlag wurde durch wiederholtes Lösen im Wasser und Fällen durch Alkohol vom Zucker befreit. Einzelne Theile des Niederschlages färbten sich durch Jod dunkelbraun. Der wässerige Auszug des zuckerfreien Niederschlages wurde durch Kochen mit 10procentiger Schwefelsäure in Glycose verwandelt.

---

[1]) Virchow's Archiv. Bd. CXIII, pag. 391.

§. 58. Linksdrehende Zuckerarten.

Ausser der Dextrose wurden im diabetischen Harn auch noch linksdrehende Zuckerarten aufgefunden, und zwar: 1. Der gährungsfähige Fruchtzucker; 2. ein von Leo beschriebener, nicht gährungsfähiger Zucker, den Huppert als Laiose (von λαιος, link) benennt. Man vermuthet das Vorhandensein einer linksdrehenden Zuckerart im Harne, wenn er links dreht, wenn er optisch inactiv ist oder schwächer rechts dreht als seinem durch Titration ermittelten Zuckergehalte entspricht und zugleich die Gegenwart anderer linksdrehender Substanzen im Harne (namentlich Eiweisssubstanzen, β-Oxybuttersäure und Glycuronsäureverbindungen) ausgeschlossen ist. Rührt die Linksdrehung von Lävulose her, dann verschwindet sie, wenn man den Harn der alkoholischen Gährung überlässt.

I. Lävulose, Fruchtzucker. Das Vorkommen desselben im diabetischen Harne neben Traubenzucker, ja sogar ohne diesen ist bisher sehr selten (Seegen) beobachtet.

Ausser der optischen Eigenschaft der Linksdrehung zeigt der Fruchtzucker in seinem chemischen Verhalten so viel Aehnlichkeit mit dem Traubenzucker, dass ein sicherer Nachweis erst nach dessen Isolirung möglich ist. Die Lävulose krystallisirt aus Wasser in Krystallen der Zusammensetzung $2C_6H_{12}O_6, H_2O$, aus absolutem Alkohol wasserfrei und schmilzt bei 95° (Traubenzucker bei 144—146°), beim Kochen mit verdünnter Salz- oder Schwefelsäure liefert sie Lävulinsäure. Sachsse'sche Quecksilberoxydlösung (pag. 220) wird von Lävulose viel stärker reducirt wie von Traubenzucker, und zwar zeigen 10 Gewichtstheile Lävulose denselben Wirkungswerth wie nach Sachsse 16·67 Gewichtstheile, nach Soxhlet 16 Gewichtstheile Traubenzucker.

II. Leo's Zucker (Laiose). In drei von 21 untersuchten diabetischen Harnen fand Hans Leo[1]) eine reducirende, syrupöse, hellgelbe, linksdrehende Substanz $(\alpha)\,D = -26{\cdot}07$ von der Zusammensetzung des Traubenzuckers, welche überdies mit Phenylhydrazin eine Verbindung eingeht. Die Substanz ist selbst nach dem Kochen mit verdünnter Salzsäure nicht gährungsfähig, auch hat sie nicht süssen, sondern salzigen Geschmack, ihr Reductionsvermögen gegenüber CuO beträgt nur 0·4 von dem des Traubenzuckers. Aus wässerigen Lösungen wird Leo's Zucker durch Bleiessig und Ammoniak vollständig gefällt; der Niederschlag färbt sich beim Erhitzen nicht. Die Lösung der Laiose in Methylalkohol wird durch methylalkoholische Barytlösung nicht gefällt; auf diesem Verhalten beruht die Möglichkeit der Trennung der Laiose vom Traubenzucker.

§. 59. Milchzucker (Lactose), $C_{12}H_{22}O_{11}$.

Der Milchzucker, ein normaler Bestandtheil der Milch der Säugethiere, wurde von Hofmeister, Kaltenbach u. A. im Harn der Wöchnerinnen, insbesondere während der Milchstauung aufgefunden, Lactosurie.

Eine sichere Unterscheidung des Milchzuckers vom Traubenzucker ist nur nach der Isolirung und Reindarstellung möglich. Denn auch der Milchzucker ist rechtsdrehend, reducirt Kupferoxyd und Wismuthoxyd in alkalischer Lösung und gibt nach Rubner bei längerem Kochen der von Bleiacetat abfiltrirten Harnlösung mit Ammoniak einen kirschrothen Niederschlag, dessen Unterscheidung von dem

[1]) Virchow's Archiv. Bd. CVII, pag. 108.

unter gleichen Umständen entstehenden fleischfarbigen bis rosenrothen Niederschlag des Traubenzuckers im Harne jedoch nicht immer gelingt.

Chemisches Verhalten. 1. Der Milchzucker krystallisirt in schief abgestutzten Prismen des rhombischen Systems. Er ist wenig süss und löst sich bei 15° in 7 Theilen, bei 100° in seinem gleichen Gewicht Wasser, in absolutem Alkohol und Aether ist er unlöslich. Die lufttrockene Substanz verliert bei 130° ihr Krystallwasser (5%) und schmilzt unter Braunfärbung bei 202—203·5°. Er dreht die Ebene des polarisirten Lichtes nach rechts, und zwar ist α) D = + 52·5 für das Hydrat bei 20° (gleich dem des wasserfreien Traubenzuckers). Mit essigsauerem Phenylhydrazin bildet er ein Lactosazon, $C_{24}H_{32}N_4O_9$, welches bei 200° schmilzt.

2. Fehling'sche Lösung wird von Milchzucker in viel geringerem Masse und langsamer reducirt, als von Traubenzucker, so dass man zur Entfärbung von 20 Ccm. Fehling'scher Lösung bei der Titration nicht wie von Traubenzucker 0·1, sondern 0·134 Grm. Milchzucker ($C_{12}H_{22}O_{11} + H_2O$) bedarf. Barfoed's Reagens, eine schwache Lösung von Kupferacetat (0·5—4%), welche 1% freie Essigsäure enthält, wird von Traubenzucker, nicht aber von Milchzucker reducirt.

3. Der Milchzucker ist nicht direct gährungsfähig; um in die alkoholische Gährung überzugehen, muss er früher in Glycose und Galactose überführt werden. Bei langem Kochen mit verdünnter Schwefelsäure entsteht Lävulinsäure.

Darstellung aus dem Harn nach F. Hofmeister. Die gesammte Harnmenge wird mit neutralem essigsauerem Blei ausgefällt, filtrirt und ausgewaschen. Filtrat und Waschwasser werden vereinigt und mit Ammoniak versetzt, bis keine Fällung mehr erfolgt. Das Filtrat zeigt noch immer Rechtsdrehung, es wird daher wiederholt mit Bleizucker und Ammoniak gefällt, bis das Filtrat keine Drehung mehr zeigt. Die Hauptmasse der optisch activen Substanz fällt hierbei mit der 2. und 3. Fraction. Die ausgewaschenen und in Wasser suspendirten Niederschläge werden nun in der Kälte mit Schwefelwasserstoff zerlegt, vom Schwefelbleiniederschlag abfiltrirt, gewaschen und die Filtrate sammt Waschwasser mit frisch gefälltem Silberoxyd geschüttelt, letzteres geschieht, um beim Eindampfen die zersetzende Wirkung der bei Zerlegung der Bleiniederschläge mit Schwefelwasserstoff frei werdenden Säuren hintanzuhalten. Die vom ausgeschiedenen Chlorsilber, phosphorsauerem Silber und überschüssigem Silberoxyd abfiltrirte Flüssigkeit wird mit Schwefelwasserstoff vom gelösten Silber befreit und das Filtrat mit kohlensauerem Baryt eingedampft, um etwa vorhandene Essigsäure unschädlich zu machen. Die auf ein kleines Volum gebrachte, nicht syrupöse Flüssigkeit wird mit so viel 90procentigem Alkohol versetzt, dass ein flockiger Niederschlag entsteht. Dieser enthält weder eine reducirende noch eine optisch active Substanz. Das Filtrat scheidet beim Eindunsten krystallinische Massen aus. Die Reinigung der Substanz geschieht theils durch Umkrystallisiren aus Wasser, unter Zusatz von Thierkohle, theils durch Extrahiren mit 60—70procentigem Alkohol. — Die so erhaltene Substanz zeigt sämmtliche charakteristische Eigenschaften und die elementare Zusammensetzung des Milchzuckers.

Nach v. Jaksch wird man auf Anwesenheit von Milchzucker im Harne schliessen dürfen, wenn er die Trommer'sche und Nylander'sche Probe gibt und die Gährungsprobe dagegen negativ bleibt. Allerdings muss dabei die Reductionsprobe so glatt verlaufen, dass die alleinige Wirkung der „reducirenden Substanzen" des Harnes ausgeschlossen werden darf.

§. 60. Inosit, $C_6H_{12}O_6 + 2H_2O$, $C_6H_6(OH)_6$.

Diese den Glycosen isomere Substanz, welche aus verschiedenen Pflanzensäften, mit besonderem Vortheile aus dem Safte grüner Bohnen dargestellt werden kann, ist nach ihrer procentischen Zusammensetzung wohl isomer mit den Glycosen, jedoch nach ihren chemischen Reactionen zu den Körpern der aromatischen Reihe zu zählen und als Hexahydrobenzol aufzufassen. Im Thierkörper wurde das Inosit zuerst von Scherer, und zwar im Muskelfleische aufgefunden, später auch im Gehirn, Rückenmark, Lunge, Leber, Milz, Niere, Nebenniere und Hoden nachgewiesen.

Im Harne erscheint das Inosit besonders bei Diabetes mellitus und in Fällen von Albuminurie. Mosler fand es darin in einem Falle von Polyurie mit Erweichung der Medulla oblongata. Nach Hoppe-Seyler finden sich Spuren von Inosit in jedem normalen Harne. E. Külz fand es wie Gallois nur bei Diabetes mellitus und bei Krankheiten, die mit Albuminurie einhergehen. Es kommt vor, dass beim sogenannten Diabetesstich an Thieren hie und da statt Glycosurie, Inositurie auftritt. Külz fand ferner, dass Inosit zu 30 respective 50 Grm., normalen Menschen per os eingeführt, in der 24stündigen Harnmenge nur in Quantitäten von 0·225 Grm., respective 0·476 Grm. ausgeschieden wurde.

Es wird demnach das Inosit, trotzdem es zu den Körpern der aromatischen Reihe zählt, im Organismus beinahe vollständig zu Kohlensäure und Wasser, ähnlich den Körpern der aliphatischen Reihe, verbrannt, was allerdings mit unseren Ansichten über die chemische Constitution desselben (indem die doppelten Bindungen im Benzolring gelöst erscheinen) nicht im Widerspruche steht.

Bei Diabetikern wird durch Einfuhr von Inosit die Ausscheidung des Traubenzuckers keineswegs vermehrt.

1. Chemisches Verhalten. Das Inosit krystallisirt in prismatischen Nadeln, welche blumenkohlartig gruppirt anschiessen und bei 100° C. ihr Krystallwasser verlieren. Es ist sehr löslich in Wasser, weniger in Alkohol, unlöslich in Aether.

2. Das Inosit zeigt mit Hefe keine alkoholische Gährung, geht aber bei Gegenwart faulender thierischer Stoffe die Milchsäure- und Buttersäuregährung ein. Die hierbei entstehende Milchsäure ist Fleischmilchsäure.

3. Eine Inositlösung bräunt sich nicht mit Kalilauge, reducirt nicht alkalische Kupferlösung und ist optisch inactiv. Sie wird durch Bleizucker nicht gefällt, auf Zusatz von Bleiessig hingegen entsteht ein gallertartiger, kleisterähnlicher Niederschlag. Beim Erhitzen mit Jodwasserstoffsäure auf 170° liefert das Inosit Benzol und Trijodphenol.

Charakteristische Reactionen. 1. Verdampft man in einem Schälchen eine wässerige Inositlösung mit Salpetersäure bis nahe zur Trockene, versetzt den Rückstand mit Ammoniak (zur Beseitigung etwa noch vorhandener Salpetersäure) und einem Tropfen Chlorcalciumlösung und dampft nun wieder vorsichtig zur Trockene ab, so erhält man eine schön rosenrothe Färbung, doch gelingt die Reaction nur dann, wenn das Inosit bereits ziemlich rein dargestellt ist (Scherer's Reaction). Nach Boedeker ist der Zusatz von Ammoniak überflüssig, in vielen Fällen wird der Rückstand bei Anwendung desselben braun. Wenn die Färbung nicht gleich eintritt, darf man das Erhitzen nicht zu früh einstellen.

2. Dampft man Inosit mit überschüssiger Salpetersäure zur Trockene ein, löst den Rückstand in wenig Wasser und fügt wenig Strontiumacetat zu, so färbt sich die Flüssigkeit violett (Seidel's Reaction).

Nachweis im Harne. Eine der besten Methoden, um das Inosit im Harne nachzuweisen, ist die von Gallois, welche sich nach Külz auch mit einer Quecksilberlösung anstellen lässt, wie sie zur Titrirung des Harnstoffes benützt wird. Enthält der Harn Traubenzucker oder Eiweiss, so entfernt man ersteren durch die Gährung, das letztere, indem man einige Tropfen Essigsäure und schwefelsaueres Natron dem Harne zusetzt, kocht und filtrirt. Man verdampft nun einige Cubikcentimeter des Filtrates in einer Porzellanschale bis auf wenige Tropfen und setzt hierauf einen oder zwei Tropfen einer Lösung von salpetersauerem Quecksilberoxyd (1 Theil Quecksilber, 2 Theile Salpetersäure gelöst, auf die Hälfte verdampft und mit $1^1/_2$ Theile Wasser versetzt) hinzu, es entsteht ein gelblicher Niederschlag. Breitet man diesen Niederschlag so viel als möglich an der Wand der Porzellanschale aus und erwärmt gelinde, so bleibt, wenn alle Flüssigkeit verdunstet ist, zuerst ein weisslichgelber Rückstand und fährt man mit dem vorsichtigen Erhitzen fort, so erhält man eine mehr weniger dunkelrothe Färbung, welche beim Erkalten verschwindet und beim Erwärmen wiederkommt. Keiner der im Harne befindlichen Körper gibt diese Reaction. Eiweiss würde sich rosa färben und Zucker schwarz, sie wurden aber aus dem Harne eben deshalb entfernt. Käme die Möglichkeit einer Verwechslung mit Tyrosin in Betracht, so wäre das Inosit von diesem durch Extraction mit verdünntem Alkohol und auch durch seine viel grössere Löslichkeit in Wasser zu trennen.

Darstellung aus dem Harne. Um das Inosit aus dem Harne zu isoliren, wird die von Cooper-Lane angegebene Methode benützt, welche auf der Fällung des Inosits durch Bleiessig beruht. Man versetzt den eiweissfreien Harn mit einer Bleizuckerlösung, filtrirt und fällt das erwärmte Filtrat so lange mit Bleiessig, bis ein Niederschlag entsteht. Es ist zweckmässig, den Harn vor der Fällung auf ein Viertel des Volums einzudampfen. Der Niederschlag wird absetzen gelassen, auf dem Filter gesammelt, gewaschen, im Wasser suspendirt und durch Schwefelwasserstoff zerlegt. Aus dem Filtrate scheidet sich nach einigen Stunden noch etwas Harnsäure ab, hiervon filtrirt man ab und concentrirt die Flüssigkeit möglichst weit und versetzt kochend mit dem 3—4fachen Volum Alkohol, welcher das Inosit fällt. Der Niederschlag wird, nachdem er vom Alkohol getrennt wurde, in möglichst wenig kochendem Wasser gelöst und zum zweitenmal mit der 3—4fachen Menge Alkohol versetzt. Fügt man nun in die alkoholische Lösung nach und nach so viel Aether, bis beim Durchschütteln eine milchige Trübung entsteht und überlässt dann der Krystallisation, so erhält man bald das Inosit in Form schön perlmutterglänzender Blättchen abgeschieden.

§. 61. Aceton, C_3H_6O, $CH_3.CO.CH_3$.

Aceton im Harn wurde zuerst von Petters bei einem schweren Fall von Diabetes mellitus aufgefunden, bei welchem dasselbe gleichzeitig im Blute und in der Exspirationsluft nachgewiesen wurde. Bald darauf fand es Petters bei einer Anzahl acuter Krankheiten, darunter bei den acuten Exanthemen der Kinder, insbesondere wenn sie mit hohem Fieber einhergingen oder mit Verdauungsstörungen complicirt waren. Später zeigte v. Jaksch[1]), dass das Aceton im normalen Harn zu 1 Cgrm. pro Mille, demnach 1—2 Cgrm. im 24stündigen Harn nachzuweisen ist, wonach er eine physiologische Acetonurie annimmt.

Der Umstand, dass in diabetischen Harnen, welche mit Eisenchlorid eine violettrothe Färbung, herrührend von der Acetessigsäure (s. d.) geben (Gerhardt), gleichzeitig auch Aceton vorkommt,

---

[1]) Ueber Acetonurie und Diaceturie. Berlin 1885.

führte zu der nunmehr widerlegten Annahme, dass die Acetessigsäure, welche sehr leicht in Kohlensäure und Aceton zerfällt, die Muttersubstanz des Acetons im Harne sei. Die Acetessigsäure kommt jedoch im physiologischen Harne niemals vor, sondern in pathologischen Harnen unter gleichen Bedingungen wie das Aceton, und zwar ist ein Harn, der Acetessigsäure enthält, stets auch reich an Aceton (s. „Diaceturie").

Die pathologische Acetonurie tritt nach v. Jaksch in folgenden Formen auf, als: 1. Febrile Acetonurie, besonders bei Kindern (Baginsky), 2. diabetische Acetonurie, 3. Acetonurie bei gewissen Formen von Carcinom, welche noch nicht zur Inanition geführt haben, 4. Inanitionsacetonurie, 5. Auftreten von Aceton bei Psychosen, 6. Acetonurie als Ausdruck einer Autotoxikose, 7. Acetonurie bei Digestionsstörungen (Lorenz).

Wie neuere Untersuchungen (Rosenfeld, Ephraim u. A.) zeigen, kann auch durch Einfuhr einer sehr eiweissreichen Nahrung Acetonurie hervorgerufen werden. Auch die Zunahme des Acetons im Harne Diabetischer beim Uebergange zu sehr eiweissreicher Nahrung hängt mit dieser Thatsache zusammen. Die bei Hungernden (Oesophagusstrictur, Hungerkünstlern, abstinirenden Geisteskranken) hochgradig auftretende Acetonurie, welche zumeist von Acetessigsäure im Harne begleitet wird, zeigt uns den hierbei stattfindenden Zerfall von Organeiweiss an. Schliesslich ist noch die bei Vergiftungen auftretende hochgradige Acetonurie hervorzuheben. Hoppe-Seyler fand eine solche bei Vergiftung mit Schwefelsäure; v. Engel fand in einem tödtlich verlaufenden Falle von Morphiumintoxication die Menge des Acetons einen Tag vor dem Exitus 0·7 Grm. pro Mille Harn.

Ueber die Mengen, in welchen das Aceton unter pathologischen Verhältnissen im Harne auftritt, belehren uns die von R. v. Engel nach der Methode Messinger-Huppert ausgeführten Bestimmungen. Die febrile Acetonurie geht zumeist mit der Höhe des Fiebers parallel, doch tritt sie überhaupt erst dann auf, wenn das Fieber längere Zeit, ungefähr 48 Stunden anhält; mässig anhaltendes Fieber ist in dieser Beziehung wirksamer als ein heftiges von kurzer Dauer. Bei Typhus abdominalis war der Gehalt an Aceton stets auf 0·2—0·4 Grm. pro Mille Harn gesteigert, nur in einem Falle, in dem Diarrhoen fehlten und stets Obstipation vorhanden war, wurde die Norm nicht überschritten. Beim Diabetes ist die Ausscheidung in leichten Fällen nicht grösser als in der Norm, in schweren Fällen kann sie nach R. v. Engel auf 2·3 Grm. Aceton täglich, beziehungsweise auf 0·34—0·5 pro Mille steigen. Häufig ist ein sehr hoher Acetongehalt der Vorläufer schwerer Erscheinungen. In dem mittelst Catheter entnommenen Harn einer von rasch steigender Jactation befallenen diabetischen Patientin fand v. Engel die enorme Menge von 1·3 Grm. Aceton: die Erscheinungen steigerten sich bald zu Sopor und tödtlichem Coma.

Die prognostische Bedeutung der Acetonurie schlägt v. Jaksch namentlich beim Fieber, wo Aceton ja stets vorhanden, nicht hoch an; auch beim Diabetes wird durch das Auftreten von Aceton die Prognose

nicht wesentlich verschlechtert. Nur jene allerdings sehr seltenen Fälle, bei welchen meist heftige cerebrale Reizsymptome, seltener Depressionssymptome vorkommen und bei denen im Harne viel Aceton vorhanden ist, sind klinisch von hoher Bedeutung. Auch die Prognose der Acetonurie als Ausdruck einer Autotoxikose ist stets eine günstige.

Chemisches Verhalten. 1. Das Aceton ist eine farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit von neutraler Reaction und süsslichem, obstähnlichem Geruch; es siedet bei 56·3⁰ C. (corr.); dasselbe mischt sich mit Wasser, Alkohol und Aether in allen Verhältnissen; aus der wässerigen Lösung wird es durch Calciumchlorid als obere Schicht abgeschieden.

2. Schüttelt man Aceton mit einer concentrirten Lösung von sauerem schwefeligsauerem Natron im Ueberschuss, so scheidet sich die Verbindung des Aceton mit dem saueren schwefligsaueren Salze und einem Molekül Wasser in Krystallen ab. Diese Verbindung ist in Wasser leicht löslich, schwieriger, wenn die Flüssigkeit noch viel saueres schwefligsaueres Salz oder Aceton enthält, sie wird auch durch Weingeist leicht abgeschieden. Wird Aceton mit Natriumamalgam in wässeriger Lösung behandelt, so entsteht Isopropylalkohol neben Pinakon. Mit Chromsäuremischung vorsichtig oxydirt, zerfällt das Aceton in Essigsäure und Ameisensäure.

3. Die Lösung von Aceton mit Kalilauge und überschüssiger Jodlösung versetzt, scheidet nach kurzem Stehen Krystalle von Jodoform ab, zugleich entsteht hierbei essigsaueres Kali.

Bei Gegenwart von Alkalihydrat löst das Aceton frisch gefälltes Quecksilberoxyd; mit Diazobenzolsulfosäure färbt es sich dunkelroth ohne Stich in's Blaue (Penzoldt, Petri); mit Kalihydrat, sowie mit concentrirter Schwefelsäure bräunt es sich.

Nachweis des Acetons im Harne. Für genaue Untersuchungen des Harnes auf Aceton ist es nothwendig, den Harn zu destilliren und das Aceton im Destillate durch charakteristische Reactionen nachzuweisen. Man destillirt unter guter Kühlung wenigstens 250 Ccm. Harn, den man nach Huppert mit 1—2 Ccm. 50procentiger Essigsäure auf 100 Ccm. versetzt. Schwefelsäure darf man nicht verwenden, da nach Albertoni ein Ueberschuss derselben das Aceton zerstören soll (s. auch Jodoformprobe). Die Hauptmenge des Acetons ist in den ersten 10, 20 Ccm. des Destillates enthalten. Diese werden mit den folgenden Proben geprüft, deren Empfindlichkeit bei jeder einzelnen Probe angegeben ist. Der Harn muss frisch untersucht werden. Da die Acetessigsäure bei der Destillation Aceton bildet, so kann man bei deren Gegenwart im Harne, im Destillate Aceton finden, ohne dass dieses im Harne präformirt enthalten war.

1. Jodoformprobe nach Lieben. Man versetzt 3 bis 4 Ccm. des Harndestillates mit einigen Tropfen Jodjodkaliumlösung und Kalilauge. Bei Gegenwart von Aceton tritt sofort ein krystallinischer Niederschlag, aus Jodoform bestehend, auf. Die Probe zählt zu den empfindlichsten. Im Harn könnte die gleiche Reaction nur durch die Gegenwart von Alkohol vorgetäuscht werden. Doch abge-

sehen davon, dass das Vorkommen von Alkohol im Harn nur bei Einfuhr grösserer Mengen alkoholischer Getränke erwiesen ist, geht die Jodoformbildung aus Alkohol langsamer vor sich und tritt nie so plötzlich ein, wie bei der aus Aceton. Hat man jedoch Ursache, Alkohol im Harn zu vermuthen, dann kann man

2. die Jodoformprobe nach Gunning ausführen, welche positiv nur mit Aceton ausfällt. Man macht die Probe mit einer alkoholischen Jodlösung und Ammoniak oder einfacher nach Le Nobel mit einer Auflösung von Jod in Jodammonium. Hierbei tritt jedoch neben Jodoform ein schwarzer Niederschlag aus Jodstickstoff auf, der beim Stehen der Probe allmälig verschwindet, wonach das Jodoform sichtbar wird. Auch bei dieser Probe erhält man mit 0·01 Mgrm. Aceton Jodoform, jedoch muss das Verschwinden des Jodstickstoffs 24 Stunden lang abgewartet werden.

Nach Taniguti wird die Jodoformausbeute eine grössere, wenn man den Harn vor der Destillation mit zu viel Schwefelsäure versetzt, er zweifelt, dass der die Jodoformreaction gebende Körper in diesem Falle thatsächlich Aceton ist.

3. Die Probe von Reynolds beruht auf der Eigenschaft des Acetons, frisch gefälltes Quecksilberoxyd zu lösen. Man versetzt das zu prüfende Destillat mit wenig frisch gefälltem Quecksilberoxyd, welches durch Versetzen von Sublimat mit alkoholischer Kalilauge erhalten wurde, schüttelt gut um, filtrirt das Flüssigkeitsgemisch und prüft das klare Filtrat durch Ueberschichten mit Schwefelammonium. War Aceton in der Probe vorhanden, so wurde etwas Quecksilber gelöst und es entsteht im Filtrat an der Berührungsstelle mit Schwefelammon ein schwarzer Ring von Quecksilbersulfid. Diese immerhin empfindliche Reaction könnte auch durch Aldehyd vorgetäuscht werden, welches ebenfalls Quecksilberoxyd ohne Reduction löst. A. Jolles (Wr. med. Wochenschr. 1892) macht gegen diese Probe geltend, dass fast immer Spuren von Quecksilberoxyd, welche dem unbewaffneten Auge nicht sichtbar sind, durch das Filter mit gehen.

4. Die Indigoprobe nach Penzoldt. Sie beruht darauf, dass Orthonitrobenzaldehyd mit Aceton in alkalischer Lösung Indigo liefert. Man löst einige Krystalle von Orthonitrobenzaldehyd in heissem Wasser und versetzt mit der erkalteten Lösung die zu untersuchende Flüssigkeit, worauf man mit Natronlauge alkalisch macht. Bei Gegenwart von Aceton färbt sich die Lösung erst gelb, dann grün, schliesslich scheidet sich krystallinisches Indigo ab, welches unter dem Mikroskop oder durch Ausschütteln mit Chloroform identificirt werden kann. Die Probe gelingt erst mit 1·6 Mgrm. Aceton. Aldehyd zeigt das gleiche Verhalten.

5. Die Fuchsinprobe nach Chautard. Eine durch schweflige Säure im Ueberschuss entfärbte Fuchsinlösung nimmt durch Aceton (sowie durch andere Ketone und durch die Aldehyde) wieder eine rothviolette Färbung an.

Zum directen Nachweis des Acetons im Harn, in Fällen in denen man eine reichliche Ausscheidung desselben vermuthen darf, kann man die Legal'sche Probe als Vorprüfung anwenden. Man

versetzt 5—10 Ccm. Harn mit einigen Tropfen frisch bereiteter gesättigter Nitroprussidnatriumlösung und darauf mit Natron oder Kalilauge bis zur alkalischen Reaction. Die Flüssigkeit färbt sich roth, doch verblasst die Färbung bald. Uebersättigt man jetzt mit Essigsäure, so färbt sich die Probe bei Vorhandensein von Aceton carminroth, roth bis purpurroth, und zwar im Harne für längere Zeit (24 Stunden) deutlich, in Acetonlösungen — Harndestillat — nach 48 Stunden durch violett in blau übergehend. Kreatinin macht mit Nitroprussidnatrium und Natronlauge denselben Farbenwechsel durch wie Aceton, jedoch wird die Flüssigkeit auf Zusatz von Essigsäure zunächst gelb und dann allmälig grün und blau. Nach v. Jaksch ist jedoch diese Probe im Allgemeinen viel weniger empfindlich als die sub 1, 2 und 3 angegebenen. Während Legal's Probe erst bei 0·8 Mgrm. Aceton eintritt, gelingt es mit Lieben's Jodoformprobe noch 0·0001 Mgrm., und mit der von Reynolds 0·01 Mgrm. Aceton aufzufinden. Auch ist die Legal'sche Probe für die Prüfung des Harndestillates auf Aceton nicht zu empfehlen, und zwar weil das im Destillate stets vorhandene Parakresol mit Nitroprussidnatrium und Natronlauge eine rothgelbe, nach Zusatz von Essigsäure rosahellroth werdende Färbung liefert.

§. 62. Bestimmung des Acetons.

Die quantitative Bestimmung des Acetons wird nach einer der folgenden Methoden ausgeführt: 1. Durch Wägung des aus dem Aceton gebildeten Jodoforms (Hilger, Krämer). 2. Durch die colorimetrische Methode von v. Jaksch. 3. Titrimetrisch durch Bestimmung der zur Bildung des Jod verbrauchten Jodmenge (Messinger, Huppert). 4. Durch die quantitative Bestimmung des Carbonylsauerstoffes nach Strache.

1. Die Wägungsmethode. Sie beruht darauf, dass Aceton in wässeriger Lösung sich mit Jodjodkalium und Kali- oder Natronlauge in der Weise umsetzt dass 1 Molekül Aceton, 1 Molekül Jodoform und 1 Molekül Essigsäure bildet. Zunächst muss das Aceton aus dem Harne in der auf pag. 230 angegebenen Weise vollständig abdestillirt werden. Wegen der Flüchtigkeit des Acetons ist es zweckmässig, die aus der Vorlage entweichenden Dämpfe durch einen mit Wasser gefüllten Absorptionsapparat streichen zu lassen; das vorgelegte Wasser wird dem Destillate schliesslich zugefügt. Man versetzt die vereinigten Flüssigkeiten in einem verschliessbaren Cylinder mit Natron- oder Kalilauge im Ueberschuss, schüttelt um, hierauf mit Jodjodkaliumlösung im Ueberschuss und schüttelt nochmals kräftig. Dann wird eine abgemessene Menge alkoholfreien Aethers hinzugefügt, umgeschüttelt, bis sich das Jodoform in Aether gelöst hat. Von dem oben sich abscheidenden Aether lässt man eine abgemessene Menge in einem gewogenen Trockengläschen verdunsten, hierauf wird das Gläschen kurze Zeit über Schwefelsäure gestellt und wieder gewogen. Man erhält so das Gewicht des im verdunsteten Aether gelöst gewesenen Jodoforms, welches auf das ganze Volumen des zugesetzten Aethers berechnet wird. 1 Grm. Jodoform entspricht 0·147 Grm. Aceton.[1])

---

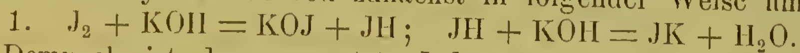
[1]) Man prüft Aether auf einen Gehalt an Alkohol, welcher bekanntlich dieselbe Reaction wie Aceton gibt, indem man circa 50 Ccm. Aether in einem kleinen Scheidetrichter mit einigen Cubikcentimetern Wasser kräftig durchschüttelt und darauf mit der unten abgezogenen wässerigen Schicht die Jodoformprobe anstellt.

2. Colorimetrische Bestimmung nach v. Jaksch. In einem parallelwandigen Glastrog versetzt man eine abgemessene Quote des Harndestillates (5 Ccm.) mit (3 Ccm.) Zehntelnormal-Jodjodkaliumlösung und Natronlauge und mischt die Flüssigkeit gut, in gleicher Weise verfährt man mit 1—2 Ccm. einer Lösung von chemisch reinem und wasserfreiem Aceton (0·25 Grm. im Liter) in einem anderen gleich weiten Trog. Man stellt nun die beiden Tröge nebeneinander und verdünnt die eine oder andere Flüssigkeit mit abgemessenen Mengen Wassers so lange, bis die Trübung in den aufgerührten Flüssigkeiten beider Tröge gleich erscheint. Man beurtheilt die Trübung nach der Sichtbarkeit eines schwarzen Fadens, der in einem schwarzen Rahmen horizontal eingespannt ist, wobei man den Rahmen durch eine Milchglastafel als Spiegel beleuchtet. Um vergleichbare Resultate zu erzielen, müssen die Reagentien beiden Flüssigkeiten in gleicher Reihenfolge zugesetzt werden, auch können nur Niederschläge von gleicher Entstehungsdauer mit einander verglichen werden. Der Gehalt der Probe an Aceton wird aus dem Grade der Verdünnung berechnet. Die leicht ausführbare Methode gibt gute Resultate.

3. Titrimetrische Bestimmung nach Messinger. Das von Messinger zur Bestimmung des Acetons im Methylalkohol angegebene Verfahren lässt sich nach Huppert auf den Harn anwenden, wenn man dafür Sorge trägt, dass bei der Destillation des Harnes ausser Aceton keine anderen jodbindenden Substanzen in das Destillat übergehen.

Als Substanzen, welche beim Destilliren des Acetons aus dem Harne in das Destillat neben Aceton übergehen und ebenfalls Jod binden, kommen Phenol, Ammoniak und salpetrige Säure in Betracht. Um nun ein von diesen Substanzen freies Destillat zu erhalten, verfährt man nach Huppert in der Weise, dass man den Harn 2mal destillirt. Das erstemal versetzt man den normalsauren Harn auf 100 Ccm. mit nur 2 Ccm. 50procentiger Essigsäure. Das erhaltene Destillat ist wohl frei von Phenol, enthält aber Ammoniak und möglicherweise salpetrige Säure. Versetzt man das erste Destillat mit 1 Ccm. 8fach verdünnter Schwefelsäure und etwas Harnstoff und destillirt nochmals, so sind in dem zweiten Destillat ausser Aceton keine jodbindenden Substanzen mehr enthalten.

Das Princip der Methode beruht im Folgenden: Bei der Einwirkung von Jod auf das Aceton kommt das Jod nicht als solches, sondern als unterjodigsaures Salz $\overset{I}{M}OJ$, welches sich beim Zusammentreffen des Alkalihydrats mit dem Jod bildet, zur Wirkung. So setzt sich z. B. Kalihydrat mit Jod zunächst in folgender Weise um:


1. $J_2 + KOH = KOJ + JH$; $JH + KOH = JK + H_2O$.

Demnach ist das zugesetzte Jod als KOJ und JK in gleichen Molekülen vorhanden. Hat die Bildung des Jodoforms stattgefunden, so ist das nicht verbrauchte unterjodigsauere Salz neben einem Ueberschuss von Jodkalium in Lösung. Wird diese Lösung mit Salzsäure angesäuert, so setzen sich das unterjodigsauere Salz und das Jodkalium

in der Weise um, dass dabei sämmtliches Jod wieder frei wird nach der Gleichung:



$$2.\quad KOJ + JK + 2\,ClH = J_2 + 2\,ClK + H_2O.$$

Für diese Reaction nimmt das unterjodigsauere Kalium wieder 2 Moleküle Jodkalium in Anspruch, also so viel als bei der Bildung des unterjodigsaueren Salzes aus Jod und Alkalihydrat nach der ersten Gleichung entstanden war; es bleibt jedoch hierbei jene Menge Jodkalium ausserhalb der Reaction, welche der zur Jodoformbildung verwendeten Menge von unterjodigsauerem Kali entspricht, und diese ist deshalb gleichfalls als Verbrauch zu betrachten. Da nun 1 Molekül Aceton, indem es 1 Molekül Jodoform bildet, 3 Atome Jod aus dem unterjodigsaueren Salz verbraucht und weitere 3 Atome Jod, welche im Jodkalium enthalten sind, von der sub 2 angegebenen Umsetzung unberührt bleiben, so entspricht der Gesammtverbrauch an Jod für 1 Molekül Aceton 6 Atome Jod $= 3\,J_2$. Titrirt man also das übrig gebliebene Jod zurück, so lässt sich aus der Menge des für die Bildung von Jodoform verbrauchten Jods die Menge des Acetons berechnen.

Es wird daher das von jodbindenden Substanzen freie Destillat mit $^1/_{10}$-Normal-Jodlösung und Kalihydrat versetzt, geschüttelt, dann das nicht in Aetion getretene Jod aus der gleichen Anzahl Moleküle von unterjodigsauerem Kali und Jodkalium durch Salzsäure frei gemacht und mit $^1/_{10}$-Normal-Natriumthiosulfatlösung zurücktitrirt.

Erforderliche Lösungen: 1. Zehntelnormal-Jodlösung. Die Lösung soll im Liter 12·685 Grm. Jod enthalten; es wird durch Jodkalium in Lösung gebracht, wozu ungefähr 20 Grm. nöthig sind. 2. Zehntel-Normal-Natriumthiosulfat. Von reinem krystallisirten unterschwefligsaueren Natron $S_2O_3Na_2$, $5H_2O$, wird so viel in Wasser gelöst, dass das Liter 24·8 Grm. enthält. 3. Stärkelösung.

4. In letzter Zeit empfahl Ad. Jolles[1]) zum Nachweis und zur Bestimmung des Acetons im Harne die von H. Strache[2]) angegebene Methode der Bestimmung des Carbonylsauerstoffes der Aldehyde und Ketone.[3])

Das Princip der Methode von H. Strache ist folgendes: Bringt man Phenylhydrazin, $C_6H_5.NH.NH_2$ mit heisser Fehling'scher Lösung zusammen, dann spaltet ersteres seinen sämmtlichen Stickstoff gasförmig ab. Bei diesem Vorgang wird Fehling'sche Lösung reducirt, das Phenylhydrazin wird zu Benzol und Phenol.

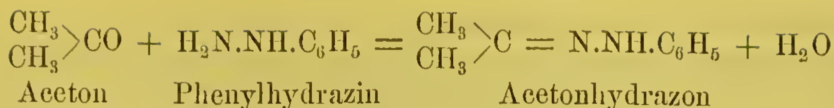
Durch die gleichzeitige Gegenwart eines Ketons oder Aldehyds wird jedoch die geschilderte Wirkung der Fehling'schen Lösung auf das Phenylhydrazin aufgehoben. Das Phenylhydrazin verbindet sich nämlich mit dem Keton zu einem Hydrazon, welches von Fehling'scher Lösung nicht mehr zerlegt wird.

---

[1]) Wr. med. Wochenschr. 1892, Nr. 15.

[2]) Monatsh. f. Chemie. XII, 524 und XIII, 299.

[3]) Bekanntlich ist das Aceton $CH_3—CO—CH_3$ das erste Glied der Ketone der aliphatischen Reihe, und man bezeichnet den im zweiwerthigen CO- (Carbonyl-) Rest enthaltenen Sauerstoff als Carbonylsauerstoff.



$$\genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CH_3}{>}CO + H_2N.NH.C_6H_5 = \genfrac{}{}{0pt}{}{CH_3}{CH_3}{>}C = N.NH.C_6H_5 + H_2O$$

Aceton Phenylhydrazin Acetonhydrazon

Ein Molekül Aceton bindet bei Bildung eines Moleküles Hydrazon, wie die obige Formel zeigt, ein Molekül Phenylhydrazin = 2 Atome N.

Wird also eine Phenylhydrazinlösung von bekanntem Gehalte mit einer unbekannten Menge Aceton unter Bildung von Hydrazon vereinigt und hierauf mittelst *Fehling*'scher Lösung zersetzt, dann wird eine dem gebildeten Hydrazon entsprechende Menge Phenylhydrazin der Zerlegung entgehen und man erhält dementsprechend weniger gasförmigen N in die Vorlage, als dem Gehalte der Lösung an Phenylhydrazin entspricht. Aus der Verminderung des Stickstoffes wird der Acetongehalt berechnet.

Bei der Zerlegung des Phenylhydrazins mit *Fehling*'scher Lösung entsteht, wie oben angegeben, Benzol, welches sich im Messrohre theils in gasförmigem, theils in condensirtem Zustande vorfindet. Es muss daher bei der Reduction des abgelesenen Volum des gasförmigen N auch die Tension des Benzoldampfes in Rechnung gebracht werden.

Um das Gewicht an N zu erhalten, wird das reducirte Volumen mit dem Gewichte von 1 Ccm. N = 0·0012562 multiplicirt. Es entsprechen 28 Gewichtstheile N 58 Gewichtstheilen Aceton oder 1 Gewichtstheil N 2·07 Gewichtstheilen Aceton.

Ausführung. Vor Allem wird der Stickstoffgehalt des käuflichen reinen salzsaueren Phenylhydrazins durch den Versuch, und zwar nach *Strache* mittelst Zersetzung durch *heisse* *Fehling*'sche Lösung und Auffangen des gebildeten gasförmigen Stickstoffes bestimmt. Reines salzsaueres Phenylhydrazin hat einen berechneten Stickstoffgehalt von 19·43%. Diese Bestimmung wird in folgender Weise ausgeführt.

1. Es werden 0·5 Grm. *salzsaueres Phenylhydrazin* unter Zusatz von ungefähr 1·5 Grm. essigsaueren Natrons, in warmem Wasser gelöst und auf ein Volumen von 100 Ccm. gebracht.

2. Man bereitet sich eine *Fehling*'sche Lösung durch Mischen von 50 Ccm. einer Kupfervitriollösung (70 Grm. SO_4Cu + 5 aq. im Liter) mit 50 Ccm. einer alkalischen Seignettesalzlösung (250 Grm. Seignettesalz und 260 Grm. KOH im Liter).

Man füllt nun 100 Ccm. der *Fehling*'schen Lösung in einem Kolben, welcher mit einem dreifach durchbohrten Stopfen versehen ist. Durch die mittlere Bohrung desselben mündet ein mit Hahn verschliessbarer Trichter in den Kolben, die zweite Oeffnung dient zur Aufnahme des Gasentbindungsrohres und durch die dritte Oeffnung geht ein bis auf den Boden des Kolbens reichendes rechtwinklig gebogenes Rohr, durch welches die in einem zweiten Kolben entwickelten Wasserdämpfe eingeleitet werden.

Es wird der mit der *Fehling*'schen Lösung beschickte Kolben zum Sieden erhitzt und nachdem alle Luft aus dem Apparate ausgetrieben wurde, wird das Gasentbindungsrohr unter Wasser als Sperrflüssigkeit in eine Messröhre eingeführt. Nun werden 50 Ccm. der

oben bereiteten Phenylhydrazinlösung aus dem Hahntrichter durch Oeffnen des Hahnes in die siedende Fehling'sche Lösung eingelassen. Es tritt die Stickstoffentwicklung sofort unter Abscheidung von Kupferoxydul ein, welches sich am Boden sammelt und während des Kochens ein Stossen der Flüssigkeit verursacht. Diesem Uebelstande wird eben durch Einleiten von Wasserdampf vorgebeugt. Hört die Gasentwicklung auf, dann ist die Reaction beendet. Das Messrohr wird in ein Kühlgefäss übertragen und das darin enthaltene Gas nach den Regeln der Gasometrie abgelesen und das so erhaltene Volum, unter Berücksichtigung der Tension des Benzoldampfes [1]) auf das Volum von 0° und 760 Mm. reducirt.

Um nun den Acetongehalt des Harnes zu bestimmen, wird zunächst aus einer gemessenen Menge Harn das Aceton in eine Vorlage (Peligot) überdestillirt, welche mit Phenylhydrazinlösung von bekanntem Gehalt gefüllt ist. Die so erhaltene Lösung wird abgekühlt, auf 100 Ccm. verdünnt, 50 Ccm. davon in den Hahntrichter eingebracht und durch Einfliessenlassen in die siedende Fehling'sche Lösung wie oben der Stickstoff entwickelt. Aus der Verminderung des Stickstoffgehaltes gegenüber des für die Phenylhydrazinlösung berechneten, ergibt sich der Gehalt des Harnes an Aceton.

Die Methode ist im chemischen Laboratorium sehr leicht und in kurzer Zeit durchführbar.

Jolles zeigte, dass der Harn keine flüchtigen, das Phenylhydrazin reducirenden Substanzen enthalte. Immerhin erhielt er bei Versuchen mit normalem Harn in den Belegsanalysen, statt 19·24% N des Phenylhydrazins, Zahlen, die sich zwischen 18·1—19·7% N bewegen. Die Differenzen zwischen dem Resultate der Messinger'schen und der Acetonphenylhydrazinproben schwanken ± 0·07 bis 0·003%. In einem Versuche betrug die gefundene Menge Aceton nur 77% der zugesetzten. Es bedarf daher noch weiterer Prüfung, um den Werth der Methode für die Acetonbestimmung im Harn festzustellen.

§. 63. Acetessigsäure, Diacetsäure, $C_4H_6O_3$, $CH_3.CO.CH_2.COOH$.

Versetzt man manche diabetische Harne mit einigen Tropfen Eisenchlorid, so zeigen diese eine violettrothe Färbung. Gerhardt,

[1]) Strache berechnet folgende Tabelle der Tension von Benzol + Wasser für die Temperaturen von 15—25° C.

Temperatur	Tension Benzol + Wasser
15 Grad	72·7 Millimeter
16 „	76·8 „
17 „	80·9 „
18 „	85·2 „
19 „	89·3 „
20 „	93·7 „
21 „	98·8 „
22 „	103·9 „
23 „	109·1 „
24 „	114·3 „
25 „	119·7 „

der diese Reaction zuerst beobachtete, bezog sie auf die Gegenwart des Acetessigsäureesters. Es zeigten jedoch v. Jaksch, Penzoldt u. A., dass die fragliche Substanz Acetessigsäure ist. Nach v. Jaksch wird das Auftreten von Acetessigsäure im Harn — Diaceturie — unter physiologischen Verhältnissen niemals beobachtet. Unter pathologischen Verhältnissen kommt Diaceturie beim Diabetes, bei febrilen Processen, bei dyspeptischen Processen, auch bei Hungernden, ferner als Ausdruck einer Autointoxication, als Krankheit eigener Art vor. Während v. Jaksch der Diaceturie von Kindern keine zu hohe Bedeutung beimisst, hält er dieselbe bei Erwachsenen von schlimmer prognostischer Bedeutung. Bei diesen ist sowohl die fieberhafte, als diabetische Diaceturie zumeist Vorläufer von comatösen Erscheinungen, unter denen die Kranken zu Grunde gehen. Im Harne kommt die Acetessigsäure häufig neben Aceton gleichzeitig, doch auch allein vor, sie ist auch ein steter Begleiter der β-Oxybuttersäure im Harne.

Chemische Eigenschaften. 1. Die Acetessigsäure wird künstlich durch vorsichtige Verseifung des Acetessigsäureesters gewonnen. Die freie Säure ist nur wenig beständig, sie bildet eine farblose, stark saure, in Wasser mischbare, in Aether lösliche Flüssigkeit, welche schon beim Erwärmen unter 100° C. in Aceton und Kohlensäure zerfällt. Sie bildet im Wasser leicht lösliche Alkalisalze, welche sich sowohl in Lösung, wie im trockenen Zustande in Aceton und Carbonate zersetzen.

2. Sowohl die Säure, wie ihre Salze, welche in ihren Reactionen sich wie Aceton verhalten, färben sich im Gegensatze zu diesem mit Eisenchlorid violett und bei einem Ueberschuss des Eisenchlorids rothbraun. Die Färbung verblasst innerhalb 24 Stunden (v. Jaksch), schneller in der Wärme, sowie auf Zusatz einer Mineralsäure. Die zahlreichen, im Harne durch Uebergang von Arzneikörpern in diesem vorkommenden Stoffe (Salicylsäure, Phenol, Antipyrin, Thallin, Kairin), welche mit Eisenchlorid ebenfalls ähnliche, und zwar violette, braunrothe und purpurrothe Färbungen geben, behalten diese für längere Zeit bleibend.

Zum Nachweis der Acetessigsäure im Harne soll, da dieselbe beim Stehen des Harnes längstens in 24—48 Stunden schwindet, möglichst der frische Harn untersucht werden. Man versetzt den Harn mit einer mässig concentrirten Lösung von Eisenchlorid, filtrirt, wenn nöthig, den entstandenen Eisenphosphatniederschlag ab und setzt dem Filtrate noch etwas Eisenchlorid zu. Bei Gegenwart von Acetessigsäure wird das Filtrat bordeauxroth. Als weitere Probe kann man: 1. eine Portion des Harnes zum Kochen erhitzen, in derselben muss nun die obige Reaction sehr schwach oder negativ ausfallen; 2. man säuert eine neue Portion Harn stark mit Schwefelsäure an und extrahirt mit Aether. Schüttelt man darauf den abgehobenen Aether mit einigen Tropfen einer sehr verdünnten Eisenchloridlösung, so färbt sich die wässerige Schicht bei Gegenwart von Acetessigsäure schön violett, auf Zusatz von mehr Eisenchlorid bordeauxroth. Auch diese Reaction verblasst in 24—48 Stunden, schneller noch in der Wärme (die Salicylsäure wird dem angesäuerten Harn durch Benzol oder durch Chloroform entzogen, die Acetessigsäure dagegen nicht). Diese Reactionen werden noch bekräftigt, wenn sowohl die Untersuchung des Harnes direct, als die des Destillates grosse Mengen Aceton aufweist, während für sich allein der Nachweis des Acetons keineswegs auf die gleichzeitige Anwesenheit der Acetessigsäure zu schliessen gestattet.

§. 64. β-Oxybuttersäure, $C_4H_8O_3$, $CH_3.CH.OH.CH_2.COOH$.

Das Auftreten grosser Mengen Ammoniak bei schwerem Diabetes, namentlich das Ueberwiegen der Alkalien über die bekannten Säuren bei gleichzeitig sauerer Reaction des Harnes, veranlassten Hallervorden und später Stadelmann, nach einer neuen Säure im diabetischen Harne zu suchen. Stadelmann erhielt nun bei der Destillation des angesäuerten Harnes die α-Crotonsäure. Minkowski zeigte jedoch, dass die α-Crotonsäure im Harne originär nicht vorhanden ist, sondern sich aus der β-Oxybuttersäure abspaltet, welche beim Kochen mit Mineralsäuren in Wasser und α-Crotonsäure — $CH_3.CH.CH.COOH$ — zerfällt. Die β-Oxybuttersäure wurde im Harne bei schweren Fällen von Diabetes mellitus, auch im Leichenblute Diabetischer, beim Uebergange der Diabetiker zur animalischen Kost, auch nur vorübergehend bei Scharlach und Masern, bei abstinirenden Geisteskranken aufgefunden. Ihr Auftreten im Harne ist stets von Acetessigsäure begleitet; durch Oxydation mit Chromsäuremischung liefert sie Aceton. Doch ist nach Wolpe ein quantitativer Zusammenhang zwischen dem Gehalte des Harnes an Ammoniak, an Aceton oder an Acetessigsäure und bei Diabetes zwischen dem Gehalte an Zucker und dem an β-Oxybuttersäure, nicht nachzuweisen. Das Auftreten der Säure ist zunächst als Symptom einer möglichen Säureintoxication von Bedeutung; in harnanalytischer Beziehung ist die β-Oxybuttersäure von Wichtigkeit wegen ihrer Eigenschaft, die Ebene des polarisirten Lichtes nach links zu drehen, wodurch sie den Nachweis und die Bestimmung des Traubenzuckers durch Circumpolarisation erschwert. Nach den Beobachtungen von Külz (auf Grundlage der specifischen Drehung des Natronsalzes mit -15^0) kommt die Oxybuttersäure in der 24stündigen Harnmenge von Diabetikern zu 19—50 Grm., in seltenen Fällen von 67—233 Grm. vor. Wolpe fand in den von ihm bestimmten Fällen nur 15—16 Grm. für den gleichen Zeitraum.

Eigenschaften. Die β-Oxybuttersäure bildet einen geruch- und farblosen, mit Wasserdämpfen nicht flüchtigen Syrup, sie ist eine einbasische Säure; ihre Salze sind leicht löslich im Wasser, schwer löslich in absolutem Alkohol; aus letzterer Lösung werden sie durch Aether gefällt. Sowohl die Säure als die Salze sind linksdrehend, und zwar ist für die Säure nach Minkowski $\alpha)D = -20{\cdot}6^0$ in 9·8procentiger Lösung, nach Külz $= -23{\cdot}4^0$ in 1—5·5procentiger Lösung; das Natronsalz hat nach Minkowski $\alpha)D = -15{\cdot}0^0$ in 32·1procentiger Lösung. Mit Eisenchlorid gibt die Oxybuttersäure keine Rothfärbung.

Nachweis. Nur in Harnen, welche mit Eisenchlorid die Reaction auf Acetessigsäure geben, kann man auch das Vorhandensein der β-Oxybuttersäure vermuthen. Sie ist aber nicht in jedem solchen Harne vorhanden. Da ihr Nachweis durch eine einfache Reaction nicht möglich ist, so kann sie erst, nachdem sie aus dem Harne isolirt wurde, erkannt werden.

Zum Nachweise im diabetischen Harne werden nach E. Külz 100 Ccm. des eiweissfreien und durch Hefe vergohrenen Harnes mit Bleiessig und Ammoniak gefällt und das Filtrat im Polarisationsapparate untersucht. Ist Linksdrehung vorhanden, so ist die Anwesenheit von Oxybuttersäure wahrscheinlich. Da die Vergährung des Traubenzuckers 1—2 Tage dauert, andererseits durch Bleiessig und Ammoniak Traubenzucker gefällt wird, während die β-Oxybuttersäure in Lösung bleibt, so ist die Annahme von Schotten wohl gerechtfertigt, dass man mit Umgehung der Gährung, den Harn mit Bleiessig und Ammoniak fällen und das Filtrat auf Linksdrehung untersuchen könnte.

Reindarstellung der Säure nach E. Külz. Eiweissfreier diabetischer Harn wird mit Hefe vergohren, zum Syrup verdunstet und nach dem Neutralisiren mit kohlensauerem Natron weiter eingedampft; der Rückstand wird nun mit 95procentigem Alkohol gefällt, das Filtrat verdunstet und dies so oft wiederholt, bis absoluter Alkohol keinen Niederschlag mehr bewirkt. Von der letzten Lösung wird der Alkohol abdestillirt, die letzten Spuren des Alkohols durch Schütteln mit Aether entfernt, mit Schwefelsäure angesäuert und nun mit Aether erschöpft. Die nach dem Verjagen des Aethers bleibende Flüssigkeit wird vorsichtig mit basisch essigsauerem Blei ausgefällt, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff behandelt, wieder filtrirt und zur Entfernung der Essigsäure wiederholt, nach starkem Verdünnen mit Wasser, abgedampft. Die zurückbleibende Säure wird darauf erst in das Barytsalz, dann durch schwefelsaueres Silber in das Silbersalz übergeführt, dies durch Umkrystallisiren gereinigt und durch Schwefelwasserstoff zerlegt; beim Abdampfen des Filtrates hinterbleibt die Säure als farbloser Syrup.

Die Menge der β-Oxybuttersäure lässt sich nach Wolpe annähernd bestimmen, wenn man den Alkoholauszug von 0·5—1 Liter Harn mit Schwefelsäure ansäuert und mit Aether, so lange als er noch Säure aufnimmt, ausschüttelt. Von Zucker befreit man die ätherische Lösung durch Schütteln mit wenig Wasser; um dabei den Verlust durch Uebertritt von Säure an das Wasser einzuschränken, werden sämmtliche Aetherportionen mit dem schon benützten Wasser gewaschen. Die gesammten ätherischen Auszüge werden verdunstet, der leicht bräunliche Rückstand nach dem Verdünnen durch Wasser mit Bleiessig gefällt, das Filtrat mit Schwefelwasserstoff entbleit, auf ein bestimmtes Volumen (25—50 Ccm.) gebracht und polarisirt.

§. 65. Blut und Blutfarbstoffe.

Blut kann dem Harne in mehr minder grossen Mengen beigemengt sein, wobei es denselben vom lichten fleischroth und blutroth bis zum grünlichbraun färbt. Dabei ist der Harn zumeist trübe. Sehr geringe Mengen von Blut verändern kaum die Eigenfarbe des Harnes, erst ein sich nach längerem Stehen am oberen Rande des Sedimentes bildender rother Streifen aus Blutkörperchen bestehend weist in solchen Fällen auf die Gegenwart von Blut im Harne hin.

Das Blut tritt in den Harn entweder an das Stroma der Blutkörperchen gebunden über — Hämaturie — oder es erscheint im Harn nur der mehr weniger veränderte Blutfarbstoff bei gleichzeitigem gänzlichen Fehlen der Blutkörperchen — Hämoglobinurie.

I. Die Hämaturie tritt als: 1. capillare oder parenchymatöse Blutung auf; 2. ist sie durch Rhexis grösserer Gefässe entstanden. Bei der parenchymatösen Blutung aus den

Harnwegen deutet schon die Färbung des Harnes auf eine innige Mischung des Blutes mit demselben. Neben Blutkörperchen im Sedimente findet sich in Folge der Einwirkung des Harnes auf das Blut auch Blutfarbstoff in Lösung, der Harn stellt eine rothbraune Flüssigkeit dar, deren Färbung durch das gelöste und desoxydirte Hämoglobin bedingt wird. Die sauere Reaction desselben wird von der geringen Blutmenge kaum merklich beeinflusst. Ueber das Verhalten der Blutkörperchen im Sedimente s. V. Abschnitt.

Die Blutung in Folge Rhexis grösserer Gefässe ertheilt dem Harn eine lichtrothe, bei ausnehmend starker Blutung auch eine dunkelrothe, dem venösen Blute ähnliche Färbung. Die Reaction des Harnes wird neutral, häufig wegen der prävalirenden Alkalescenz des Blutes auch alkalisch. Das Verhalten der Blutkörperchen im Sedimente weicht von dem bei der parenchymatösen Blutung in erheblicher Weise ab. S. V. Abschnitt.

Sowohl die parenchymatöse, als die durch Rhexis grösserer Gefässe entstandene Blutung kann in allen Theilen des uropoetischen Systems ihren Ursprung haben und die Bestimmung der Oertlichkeit der Blutung bei der Hämaturie ist für den Kliniker von Wichtigkeit.

A. Nierenblutungen sind nur sehr selten copiöser Natur, mögen sie in Folge reizender Arzneistoffe — Canthariden, Terpentinöl — oder bei entzündlicher Reizung, oder in Folge hämorrhagischer Infarcte entstanden sein, sie sind meistens geringfügig und von kurzer Dauer. Anhaltende Nierenblutungen kommen am häufigsten bei der acuten diffusen Nierenentzündung vor. Charakteristisch für die Nierenblutungen sind die cylindrischen Abdrücke der Gerinnsel, welche sich bereits innerhalb der Harncanälchen bilden — Blutcylinder, auch Faserstoffcylinder, in denen Blutkörperchen eingeschlossen sind, und welche im Sedimente neben den freien Blutkörperchen mit dem Mikroskope wahrnehmbar sind. Bei Nierenblutungen ist die Reaction des frischen Harnes immer sauer. Hingegen wird, abgesehen von traumatischen und hämorrhoidalen Blutungen, kaum ein Zustand der Blase eine Blutung bedingen, in welchem nicht auch Blasencatarrh und Cystitis vorhanden wäre, somit der Harn nicht auch alkalisch reagiren würde. Doch ist immerhin zu beachten, dass auch bei Blutungen in der Niere der Harn durch die fixen Alkalien des Blutserums alkalisch werden kann. Zur Entscheidung der Frage, ob die Blutung aus der Nierensubstanz oder von der Schleimhaut der Harnwege herstammt, wird man neben Berücksichtigung einer etwaigen in dem Nierenbecken oder in der Blase bestehenden Krankheit auch die Grösse und Form der gebildeten und entleerten Blutgerinnsel beobachten. Voluminöse, dem blossen Auge auffallende Gerinnsel im Harne sind niemals in der Niere entstanden, und das Blut, welches sie begleitet, stammt nur in den seltensten Fällen — bei traumatischen Läsionen, aus den eigentlichen Nierengefässen. Bei Blutungen aus dem Nierenbecken gehen oft mit dem Urin Blutgerinnsel ab, welche die Gestalt und den Umfang der Nierenkelche nachbilden.

B. In den Ureteren bilden sich zuweilen, wenn sie von reinem, nicht mit Urin vermischtem Blut durchströmt werden, wie das bei totaler Verstopfung des Nierenbeckens durch Krebsmasse oder Blutgerinnsel möglich ist, feste drehrunde Pfröpfe von ansehnlicher Länge und einem dem Lumen des ausgedehnten Ureters entsprechenden Querschnitt.

Blutungen aus dem Nierenbecken und den Harnleitern werden am häufigsten durch Nierensteine, seltener durch Verschwärungen dieser Theile aus anderen Ursachen — Krebs — veranlasst. In solchen Fällen besteht meistens schon eine Pyelitis seit längerer Zeit und der Harn enthält neben Blut auch Eiterkörperchen und zuweilen Harnconcretionen.

C. Bei Blasenblutungen entstehen hie und da so voluminöse Blutcoagula, dass sie nicht ohne vorgängige Verkleinerung, sei es durch mechanische Zerstückelung, mittelst in die Blase eingeführter Instrumente, durch die Harnröhre abgeführt werden können.

Blasenblutungen werden bedingt: *a)* Durch Varicositäten der Pars prostatica und der Blase (die sogenannten Blasenhämorrhoiden). Diese Blutungen treten zumeist plötzlich auf, Schmerz in der Blase oder Harnröhre fehlt, der Harn ist blutroth gefärbt und wird in sehr grossen Mengen entleert. Zuweilen ist die Blutung so stark, dass man in der entleerten Flüssigkeit, mehr Blutflüssigkeit als Harn vorfindet, die Reaction des Harnes ist dabei neutral oder durch die grosse Menge des Blutes selbst alkalisch. Im Sedimente findet man die Blutkörperchen von normaler Form und Grösse. In der freien Zwischenzeit ist der Harn entweder vollkommen normal oder er deutet auf einen leichten chronischen Blasencatarrh.

Zum Unterschied von Zottenkrebs fehlt Cachexie, die starke Schmerzhaftigkeit in der Harnröhre und im Perineum, aber auch der sehr schmerzhafte Harndrang. Vom Mastdarm aus ist keine Geschwulst zu fühlen, die Leistendrüsen sind nicht infiltrirt.

b) Bei Blasensteinen tritt die Blutung selten so heftig auf, wie bei den Varicositäten der Blase und bei den Zottengeschwülsten, sie erscheint meist nach stärkerer körperlicher Bewegung, zuweilen beim Schlusse des Harnlassens, wenn die Blasenwände den Stein enger umschliessen. Die Blutungen bei Blasensteinen sind gewöhnlich mit eitrigen Blasencatarrhen verbunden.

c) Die durch Entozoën bedingte Blasenblutung. Siehe V. Abschnitt.

d) Die bei tuberculösen, diphtheritischen und croupösen Processen der Blase vorkommenden Blutungen sind in der Regel parenchymatös. Bei schweren Typhen, puerperalen Processen, bei allgemeiner Diphtheritis findet man oft ganze Stücke necrotischer Blasenschleimhaut und fibröse Croupmembranen im Sediment.

D. Die Blutung aus dem Blasenhals, d. h. aus demjenigen Theil der Pars prostatica urethrae, welche gegen die Blase zu gelegen ist, zeigt das Eigenthümliche, dass der Urin gewöhnlich normal abläuft, und erst ganz am Ende des Harnlassens, wenn der Sphincter

vesicae sich zu contrahiren beginnt, blutig gefärbt erscheint. Zum Unterschiede von der Harnröhrenblutung fehlt das continuirliche Abträufeln von Blut aus der Harnröhre, auch ist man nicht im Stande, mit den Fingern Blutstropfen aus der Harnröhre herauszustreifen. Führt man den Catheter in die Blase ein, so fliesst der Urin blutfrei ab und nur zum Schlusse, wenn der Catheter entfernt wird, tritt die Blutung ein. Diese Momente sprechen dafür, dass sich die blutende Stelle innerhalb des Sphincter vesicae externus befindet.

E. Harnröhrenblutungen unterscheiden sich von allen Arten der Hämaturie schon dadurch, dass das Blut continuirlich aus der Harnröhre abfliesst, ohne erst mit dem Harne gemengt zu werden; dies kann besonders dann geschehen, wenn sich die blutende Stelle vor dem schlauchförmigen äusseren Schliessmuskel der Blase befindet. Das Blut ist nur der ersten Harnportion beigemischt, wobei auch längliche, wurmartige, hochrothe Coagula entleert werden. Manchmal träufelt das Blut continuirlich aus der Harnröhre, auch lassen sich einzelne Tropfen mit dem Finger aus derselben ausdrücken.

Selbstverständlich enthält jeder Blutharn auch die Eiweisskörper des Blutserums beigemengt. Es können sich nun Fälle ergeben, in welchen die Frage entsteht, ob alles im Harne enthaltene Eiweiss aus dem Blute stammt, welches demselben beigemengt ist, oder ob im Harne auch noch Eiweiss etwa von einer hochgradigen renalen Albuminurie herrührend vorhanden ist. Diese Frage kann nur durch eine approximative quantitative Bestimmung der betreffenden Bestandtheile entschieden werden. Für die approximative Bestimmung der Blutmenge bietet der Eisengehalt der Asche eines bestimmten Harnvolums Anhaltspunkte.

II. Die Hämoglobinurie, das Auftreten von gelöstem Blutfarbstoff im Harn bei gänzlichem Fehlen von Blutkörperchen, kommt beim Menschen als eigenartige Krankheit vor, welche E. W. Pavy als paroxysmale Hämaturia, Lichtheim als periodische Hämoglobinurie beschrieben haben. Ueberdies erscheint sie als Symptom schwerer Infectionskrankheiten, in deren Verlauf die rothen Blutkörperchen innerhalb der Blutbahn zerfallen. — Scorbut, Purpura, Variola, Typhus exanthematicus u. A. — und schliesslich tritt sie in Folge verschiedener toxischer Einwirkungen auf die Blutmasse selbst auf. Von letzteren seien hier erwähnt: *a)* Zusatz von Galle oder gallensauren Salzen zum Blute, *b)* Zusatz von Serum anderer Thierarten, Hämoglobinurie nach Lammbluttransfusion beim Menschen, *c)* das Einathmen bestimmter Gase: Arsenwasserstoff-, Antimonwasserstoff- und Schwefelwasserstoffgas, *d)* Carbolsäurevergiftung, *e)* Application von Pyrogallol und Naphthol auf die Haut, *f)* Verbrennungen, beziehungsweise Erwärmen des Blutes auf 60° C.

Nachweis des Blutes.

Wie oben erwähnt, ist beim Vorkommen von Blut oder von Blutfarbstoff im Harne die Farbe des Harnes nur selten so

charakteristisch, dass man aus der Färbung desselben allein schon auf das Vorhandensein jener schliessen könnte.

Es ist daher in allen Fällen, in denen Blut im Harne vermuthet werden kann, der Nachweis desselben durch die chemische, spectroskopische und mikroskopische Prüfung zu führen. Erst durch die letztere Prüfung erfahren wir mit Sicherheit, ob es sich um Hämaturie oder Hämoglobinurie handelt, s. auch Blut im Sedimente. Die spectroskopische Untersuchung belehrt uns über klinisch wichtige Veränderungen des Blutfarbstoffes.

I. Chemischer Nachweis.

1. Heller's Blutprobe. Sie beruht auf der Spaltung des Hämoglobins durch Alkalien, und zwar rasch beim Erwärmen in Hämatin und Eiweiss. Letzteres geht als Alkalialbuminat in Lösung, während sich die im alkalischen Harn flockig abscheidenden Erdphosphate mit dem Hämatin verbinden, wodurch sie roth gefärbt erscheinen.

Da ein bluthältiger Harn immer auch Eiweiss enthält, so führt man die Probe zweckmässig in folgender Weise aus: Man erhitzt den nativ saueren Harn in der Eprouvette bis zur vollständigen Gerinnung des Eiweisses; versetzt hierauf mit einer Menge Natronlauge, welche ausreicht, das gebildete Coagulum zu lösen und erwärmt die nun zumeist grünlichbraun gefärbte Probe wieder kurze Zeit; bei Gegenwart von Blut fallen die Erdphosphate mehr weniger roth gefärbt aus, bei sehr geringen Blutmengen unterscheidet man die Rothfärbung der Erdphosphate genau erst, nachdem die Flocken sich am Boden der Eprouvette angesammelt haben. In dünner Schichte zeigen die rothgefärbten Flocken deutlichen Dichroismus.

Aus normalem Harn werden die Erdphosphate durch Kalilauge in weissen Flocken gefällt.

Entsprechend dem Blutgehalte zeigt auch schon das beim Kochen des nativen saueren Harnes entstehende Eiweisscoagulum eine mehr minder starke bräunliche Verfärbung.

Reagirt jedoch der auf Blut zu untersuchende Harn stark alkalisch, dann erhält man beim Erhitzen desselben kein Eiweissgerinnsel, auch befinden sich in einem solchen Harne die Erdphosphate schon im Sedimente abgeschieden. Man versetzt daher die Probe eines solchen Harnes vor dem Erwärmen mit einigen Tropfen einer Chlorcalcium- oder Chlorbariumlösung, eventuell auch mit dem gleichen Volumen eines normalen nativ saueren Harnes, wodurch genug Erdphosphate erhalten werden, um die Abscheidung der oben geschilderten rothgefärbten Hämatinverbindung zu ermöglichen. Die Eiweissprobe wird in einem solchen Harn mit Salpetersäure oder mit Essigsäure und Ferrocyankalium ausgeführt.

Auch die nach Gebrauch von Rheum, Senna, auch von Santonin in den Harn übergehenden Pflanzenpigmente bewirken eine Rothfärbung der im alkalischen Harn sich ausscheidenden Erdphosphate, jedoch zeigen die Flocken in diesem Falle keinen Dichroismus und nehmen nach längerem Stehen an der Luft eine violette Färbung an. S. auch IV. Abschnitt.

2. Struve scheidet aus Blutfarbstoff enthaltendem Harn das Hämatin als gerbsaueres Hämatin ab. Man versetzt die Harnprobe in der Eprouvette zuerst mit etwas Ammoniak oder Aetzkali, dann mit Tanninlösung und darauf mit Essigsäure bis zur deutlich saueren Reaction. Es bildet sich ein schwärzlicher Niederschlag — gerbsaueres Hämatin —, der sich aus der Flüssigkeit rasch absetzt. Aus dem isolirten und ausgewaschenen Niederschlage kann man die Hämatinkrystalle (s. im V. Abschnitt) darstellen. Wenn im Harne starke alkalische Fäulniss eingetreten war, versagt die Reaction.

Guning und van Geuns fällen das Hämatin durch essigsaueres Zink; der röthliche Niederschlag dient getrocknet zur Darstellung der Hämatinkrystalle.

3. Die Probe von Lecanu beruht auf der Zerlegung des Hämoglobins bei der Gerinnungstemperatur des Eiweisses, in Methämoglobin, Hämatin und in eine dem Globulin nahestehende Eiweisssubstanz und auf die Löslichkeit des Hämatins in schwefelsäurehältigem Alkohol. Man erhitzt den Harn zum Kochen; bei Gegenwart von Blut scheidet sich ein aus Eiweiss und Hämatin bestehendes braunrothes Coagulum ab, welches auf das Filter gebracht und nachdem es ausgewaschen wurde, in gelinder Wärme mit schwefelsäurehältigem Alkohol ausgezogen wird. Die alkoholische Lösung enthält schwefelsaures Hämatin und zeigt im Spectrum, bei passender Concentration, den dem Hämatin in sauerer Lösung entsprechenden einen Absorptionsstreifen im Roth.

4. Die Schönbein-Almén'sche Blutprobe (auch van Deen's Probe) gründet sich auf die Fähigkeit des Hämoglobins, vom ozonisirten Terpentinöl Sauerstoff auf Guajakharz zu übertragen, wobei dieses gebläut wird. Zur Ausführung gehören ozonisirtes, d. h. längere Zeit an der Luft gestandenes Terpentinöl und empfindliche, d. h. im Dunklen aufbewahrt gehaltene Guajaktinctur (1 Th. Guajakharz zu 18 Th. Spiritus vini). Man mischt in einem Proberöhrchen einige Cubikcentimeter Guajaktinctur mit dem gleichen Volumen ozonisirtem Terpentinöl zu einer Emulsion und schichtet diese über den zu prüfenden Harn. Das an der Grenze beider Flüssigkeiten sich als feines weisses Präcipitat ausscheidende Harz nimmt bei Gegenwart von Hämoglobin sofort eine intensiv blaue Färbung an. Im alkalischen Harn ist die Probe weniger empfindlich, ein solcher wird daher zweckmässig vorher mit Essigsäure angesäuert.

Es ist zu beachten, dass Guajakharz auch durch Eiter, und zwar schon ohne Mitwirkung von Terpentinöl gebläut wird.

II. Nachweis der Blutfarbstoffe mittelst Spectralanalyse.

Die Spectralanalyse gehört mit zu den werthvollsten Hilfsmitteln der physiologischen Forschung. Namentlich sind es die Veränderungen, welche organische Farbstoffe unter dem Einfluss von oxydirenden und

reducirenden Substanzen erleiden, welche bisher durch die Spectralanalyse mit grösserer Schärfe verfolgt werden konnten, als dies durch die chemische Reaction allein möglich gewesen wäre. Denn dort, wo es wegen der leichten Zersetzbarkeit der Stoffe, wegen der Schwierigkeit, dieselben in grösseren Mengen darzustellen, auf rein chemischem Wege kaum möglich wäre, eine Kunde von dem Verhalten der Körper zu erlangen, ist man wegen der Absorptionsfähigkeit der gefärbten Flüssigkeiten für Strahlen von bestimmter Wellenlänge, ferner wegen der Aenderungen dieser Absorptionsfähigkeit bei chemischen Veränderungen der färbenden Stoffe, selbst noch bei sehr bedeutenden Verdünnungen der Farbstoffe im Stande, die Gegenwart derselben zu entdecken und die Einwirkung von chemischen Reagentien auf dieselben zu studiren.

Lässt man weisses Licht, z. B. das einer Kerzenflamme, durch ein dreiseitiges Glasprisma treten, und fängt man die durchgehenden Strahlen auf einem Schirm auf, so erscheint ein farbiges Band, welches die farbigen Strahlen, aus welchen das weisse Licht zusammengesetzt ist, in einer bestimmten Reihe angeordnet enthält, angefangen von den am wenigsten brechenden Strahlen — Roth — bis zu denjenigen, welche am stärksten abgelenkt werden — Violett. Dieses farbige Band ist das Spectrum und die Farben desselben sind der Reihe nach Roth, Orange, Gelb, Grün, Blau, Indigo und Violett. Das Spectrum des weissen Lichtes ist nirgends durch schwarze Linien unterbrochen, es ist ein ununterbrochenes Spectrum.

Lässt man das Licht eines in einer nicht leuchtenden Flamme erglühenden Metalles, z B. das Licht des Natriums oder des Kaliums, durch einen feinen Spalt ebenfalls durch das Prisma gehen, so sieht man, dass das Licht dieser Metalle entweder nur aus Strahlen von einer bestimmten Wellenlänge besteht, wie das Licht des Natriums, oder dass dasselbe aus Strahlen von verschiedener Wellenlänge besteht, wie das Licht des Kaliums, des Calciums und vieler anderer Metalle; es besteht somit das Spectrum der glühenden Metalle nicht aus einem ununterbrochenen Farbenband, sondern aus einzelnen hellen Bändern oder Linien, deren Lage jedoch gegenüber dem früher geschilderten Spectrum unveränderlich ist, da sie stets dieselben Strahlen von bestimmter Wellenlänge aussenden.

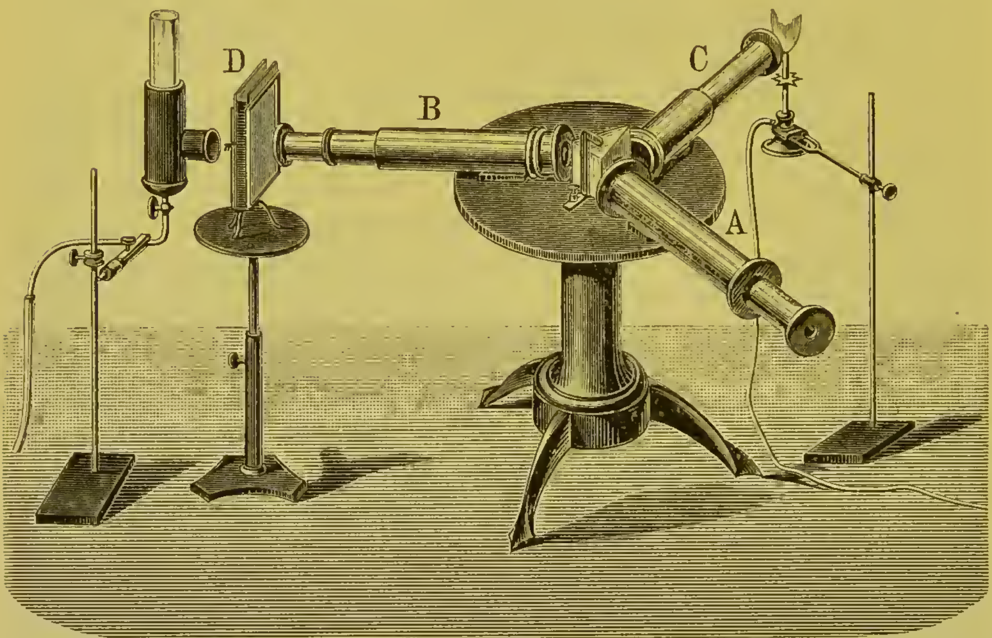
Lässt man das weisse Sonnenlicht durch das Prisma treten, und beobachtet das Spectrum desselben, so findet man dieses wieder verschieden von dem ununterbrochenen Bande des Kerzenlichtes und von dem leuchtenden Streifen der Elemente; es besteht, wie das Spectrum des Kerzenlichtes, aus demselben farbigen Bande, nur ist dieses von einer grossen Anzahl feiner dunkler Linien durchbrochen, welche nach ihrem Entdecker den Namen der Fraunhofer'schen Linien führen. Diese Linien treten aber stets an derselben Stelle des Sonnenspectrums auf und Kirchhoff hat für dieselben die Erklärung gegeben: Sie sind der Ausdruck der in der Sonnenatmosphäre im gasförmigen Zustande vorhandenen Metalle. An jener Stelle, wo die glühenden Metalle im Spectrum ihre hellen Streifen zeigen, an eben dieser Stelle befinden sich auch die Fraunhofer'schen Linien, weil die glühenden Gase der Sonnenatmosphäre alle die Lichtstrahlen zurückhalten, welche sie selbst aussenden, und das farbige Sonnenspectrum zeigt daher dunkle Linien.

Da diese Fraunhofer'schen Linien stets an derselben Stelle des Spectrums auftreten, sind sie im hohen Grade werthvolle Kennzeichen, um eine bestimmte Stelle des farbigen Bandes zu bezeichnen. So bezeichnet man als Linie *D* (s. Fig. 128) jene Stelle des farbigen Spectrums, welche genau dieselbe Lage hat wie der helle Streifen, welchen das Natriumlicht aussendet, jene Stelle, wo das Orange des Sonnenspectrums in Gelb übergeht.

Streicht das Licht einer weissen Flamme, bevor es durch das Prisma geht, durch ein gefärbtes Medium, z. B. durch eine Blutlösung, so werden nicht alle Strahlen des Spectrums durch dasselbe hindurch-

treten. Es haben nämlich die meisten gefärbten Medien die Eigenschaft, Lichtstrahlen von gewisser Wellenlänge nicht durchzulassen, sondern zu absorbiren. Das farbige Band des Spectrums erscheint in solchen Fällen an jenen Stellen, welche den absorbirten Lichtstrahlen entsprechen, wo also kein Lichtstrahl durchgelassen wurde, von dunklen Streifen durchbrochen, welche demnach als Absorptionsstreifen bezeichnet werden. Die Anzahl und die Lage der Absorptionsstreifen im Spectrum ist charakteristisch für die Natur des färbenden Mediums, sie dienen zur Erkennung desselben. Auch der Blutfarbstoff und dessen färbende Derivate werden in ihren Lösungen durch die an bestimmten Stellen des Spectrums auftretenden Absorptionsstreifen mit Sicherheit erkannt.

Fig. 26.



Zur Aufnahme des zu untersuchenden Harnes dient zweckmässig das Glaskästchen *D* (Fig. 26) mit planparallelen farblosen Glaswänden, deren kleinerer Abstand 1 Ccm. beträgt — das Hämatinometer (doch lässt sich auch eine Eprouvette für den gleichen Zweck benützen). Das gefüllte Kästchen wird dicht vor den Spalt des Rohres *B* des Spectralapparates so aufgestellt, dass die Strahlen der hinter dem Hämatinometer befindlichen Lampe senkrecht durch die Flüssigkeit hindurch gehen müssen. Das Prisma des Apparates wird zur Abhaltung jeder fremden Lichtquelle mit einem schwarzen Tuche oder einer schwarzen Kapsel aus Pappe bedeckt. Die Lampe beleuchtet bei *C* die Scala, mit welcher die Lage der Absorptionsstreifen bestimmt wird, während der Beobachter durch das Fernrohr *A* die Beschaffenheit des Spectrums prüft.

Ist der Harn bluthältig, so zeigt derselbe entweder unverdünnt oder nach entsprechender Verdünnung mit destillirtem Wasser, und nachdem er nöthigenfalls durch Filtration geklärt wurde, folgende Spectren:

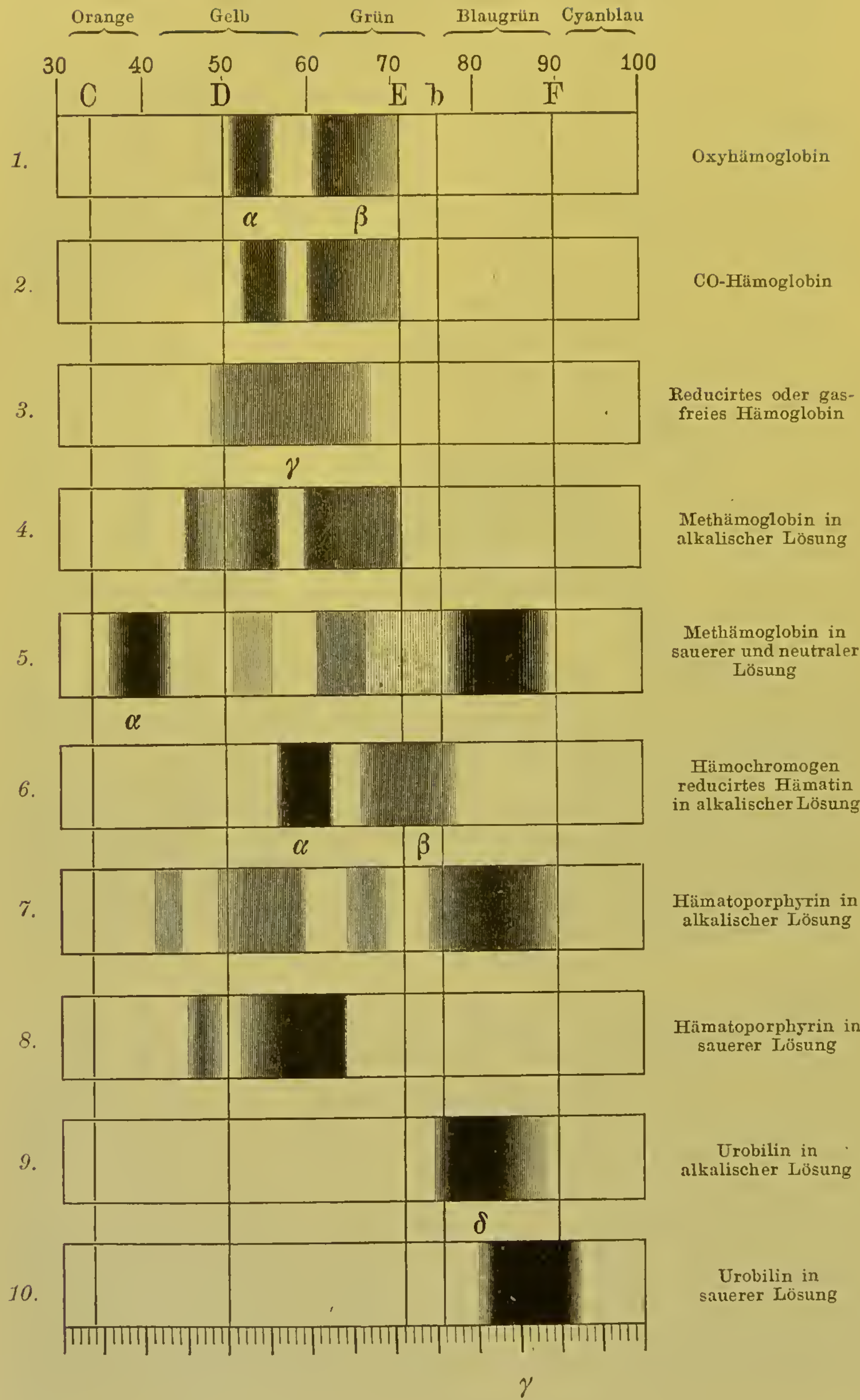
1. Das Spectrum des Oxyhämoglobins, immer wenn noch Blutkörperchen im Harne vorhanden sind. Die zwei Absorptionsstreifen α und β erscheinen zwischen den Fraunhofer'schen Linien *D* und *E*, der eine im Gelb, der andere im Grün des Spectrums (Spectrum *1*, Fig. 27).

2. Das des Methämoglobins. Dieser Blutfarbstoff, welcher ebenso viel Sauerstoff, wie das Oxyhämoglobin, jedoch in stärkerer Bindung wie dieses enthält, zeigt in saurer und neutraler Lösung vier Absorptionsstreifen (Spectrum *5*, Fig. 27), einen sehr deutlichen zwischen den Linien *C* und *D*, einen schwächsten Streifen bei *D* und zwei etwas stärkere im grünen und blauen Theile des Spectrums. Enthält die Lösung das Methämoglobin nur sehr verdünnt, dann ist nur der erste Streifen zwischen Orange und Gelb sichtbar. In alkalischer Lösung zeigt das Methämoglobin drei Streifen (Spectrum *4*, Fig. 27), deren erster nahe der Linie *D* am Anfange des Gelb liegt, während die Lage der zwei anderen Streifen sehr ähnlich der der beiden Streifen des Oxyhämoglobins ist. Das Methämoglobin entsteht leicht aus Oxyhämoglobin durch Einwirkung von oxydirenden Substanzen (chlorsaures Kali, Jod, Dioxyphenole u. A.), auch von Säuren und saueren Salzen. Im bluthältigen Harne findet man das Methämoglobin bei der Hämoglobinurie (Hoppe-Seyler), überdies auch neben dem Oxyhämoglobinstreifen oder neben Streifen des zu beschreibenden reducirten Hämoglobins.

3. Behandelt man eine Lösung von Oxyhämoglobin mit reducirenden Stoffen, mit verdünnter Lösung von Schwefelammonium oder mit einer ammoniakalischen, weinsäurehältigen Eisenvitriollösung, so verschwinden die beiden Streifen des Oxyhämoglobins, statt derselben tritt ein breiter Streifen auf (Spectrum *3*, Fig. 27), der, vor der Linie *D* beginnend, bis über die Hälfte des zweiten Oxyhämoglobinstreifens reicht, der Streifen des reducirten oder gasfreien Hämoglobins. Auch das Methämoglobin geht, wenn man es in alkalischer Lösung mit den obigen Reductionsmitteln behandelt, auch schon im faulenden Harne in gasfreies Hämoglobin über. Schüttelt man eine Lösung, welche gasfreies Hämoglobin enthält, in einem Fläschchen mit Luft, so zeigt dieselbe hierauf das Spectrum des Oxyhämoglobins, es hat sich unter Sauerstoffaufnahme das gasfreie Hämoglobin in Oxyhämoglobin umgewandelt.

4. Das Hämatin wies Huppert spectroskopisch in einem Harne bei Schwefelsäurevergiftung nach. Wie oben erwähnt, entsteht es schon bei der Einwirkung des saueren Harnes auf Hämoglobin. Nach Lewin und Posner bildet es sich auch beim Erwärmen bluthältigen Harnes auf 48° C. Das Hämatin kann sauerstoffhältig und sauerstofffrei erhalten werden. Das erstere zeigt ein mit dem Methämoglobin in neutraler Lösung (Spectrum *5*, Fig. 27) identisches Spectrum,

Fig. 27.


Orange
Gelb
Grün
Blaugrün
Cyanblau
30
40
50
60
70
80
90
100
C
D
E
b
F
1.
Oxyhämoglobin
α
β
2.
CO-Hämoglobin
3.
Reducirtes oder gasfreies Hämoglobin
γ
4.
Methämoglobin in alkalischer Lösung
5.
Methämoglobin in saurer und neutraler Lösung
α
6.
Hämochromogen reducirtes Hämatin in alkalischer Lösung
α
β
7.
Hämatoporphyrin in alkalischer Lösung
8.
Hämatoporphyrin in sauerer Lösung
9.
Urobilin in alkalischer Lösung
δ
10.
Urobilin in sauerer Lösung
γ

in welchem namentlich der Streifen α zwischen *C* und *D* stärker hervortritt. Durch dieselben Reductionsmittel, welche Oxyhämoglobin in reducirtes Hämoglobin überführen, wird auch dem Sauerstoffhämatin Sauerstoff entzogen, wobei es in reducirtes Hämatin oder Hämochromogen übergeht. Dieses zeigt in alkalischer Lösung die im Spectrum *6* der Fig. 27 angegebenen Absorptionsstreifen. Wurde die Reduction mittelst Schwefelammon ausgeführt, dann tritt ein dritter, auf *D* liegender Streifen auf, der in der Abbildung als „nebensächliche Erscheinung“ weggelassen wurde. Man benützt die leichte Ueberführbarkeit des Hämatins in Hämochromogen, um das Spectrum des ersteren von dem des Methämoglobins mit Sicherheit zu unterscheiden.

Hämatoporphyrin.

Neusser, Mac Munn, später Stokvis, Ranking und Pardington, Copemann, E. Salkowski u. A. berichteten über das Auftreten eines durch sein spectroskopisches Verhalten eigenthümlichen Farbstoffes im Harne, welcher als identisch mit dem eisenfreien Spaltungsproducte des Hämatins mit dem von Mulder zuerst dargestellten Hämatoporphyrin erkannt wurde. Während die früheren Beobachter dasselbe im blutfreien Harne bei Rheumatismus, Addison-scher Krankheit, bei Lebercirrhose, auch bei croupöser Pneumonie, aber auch bei paroxysmaler Hämoglobinurie auffanden, wurde das Hämatoporphyrin von Hammarsten, Salkowski[1]), A. Jolles[2]) u. A. in Harnen nach längerem Sulfonalgebrauch, gleichsam als Symptom der chronischen Sulfonalvergiftung beobachtet. In jüngster Zeit berichtet Sobernheim[3]) über Hämatoporphyrinurie in Folge Resorption eines ansehnlichen Hämatoms, ohne dass Sulfonal gebraucht wurde.

Wie gerade der letzte Fall zeigt, ist das Auftreten von Hämatoporphyrin im Harne nicht stets von übler Vorbedeutung, jedoch die meisten Fälle, in denen es beobachtet wurde, verliefen tödtlich. Salkowski, der in einem von ihm beobachteten Falle auf Grund seiner Bestimmung die tägliche Ausscheidung des Hämatoporphyrins im Harne zu 0·87 fand, macht folgende Berechnung, um die klinische Bedeutung der Hämatoporphyrinurie darzulegen. Nach der von Nencki und Sieber gegebenen Umsetzungsgleichung entspricht dem Hämatoporphyrin annähernd dieselbe Menge Hämatin. Da das Hämatin rund 9% Eisen enthält, das Hämoglobin nur 0·42%, so entsprechen 0·87 Grm. Hämatoporphyrin etwa 18·5 Grm. Hämoglobin. Veranschlagt man den ganzen Hämoglobinvorrath bei einem Individuum von 60—70 Kgrm. Körpergewicht auf etwa 600 Grm., so wäre im obigen Falle täglich etwa $^1/_{32}$ des Hämoglobinvorrathes ohne Ersatz zu Grunde gegangen,

---

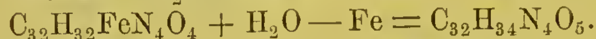
[1]) E. Salkowski, Ueber Vorkommen und Nachweis des Hämatoporphyrins im Harne. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XV, pag. 286.

[2]) M. und A. Jolles, Ueber die chemische Beschaffenheit des Harnes nach Sulfonalintoxication. Wien 1892.

[3]) Deutsch. med. Wochenschr. 1892, Nr. 24.

ein bei längerer Dauer der Hämatoporphyrinausscheidung immerhin in's Gewicht fallender Antheil. Ob das im Blute circulirende Hämatoporphyrin auch an und für sich schädlich wirken kann, ist bis jetzt noch nicht entschieden.

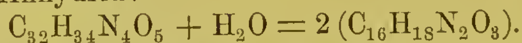
Chemisches Verhalten. 1. Das Hämatoporphyrin entsteht durch Einwirkung von concentrirter Schwefelsäure (Mulder) oder rauchender Salzsäure auf Hämatin, wobei dieses nach Nencki und Sieber ein Molekül H_2O aufnimmt und ein Atom Eisen abgibt,



$$C_{32}H_{32}FeN_4O_4 + H_2O - Fe = C_{32}H_{34}N_4O_5.$$

Hämatin Hämatoporphyrin

Es entsteht auch, wenn man Hämatin in säurehältigem Alkohol mit Zink oder Zinn behandelt (F. Hoppe-Seyler), wobei das entstehende Product leicht weiter reducirt wird, schliesslich wurde es von Nencki und Sieber durch Erwärmen des Hämatins in Eisessig mit Bromwasserstoff erhalten. Das von Letzterem dargestellte Hämatoporphyrin verhält sich zu dem von Mulder dargestellten wie ein Hydrat zum entsprechenden Anhydrid:



$$C_{32}H_{34}N_4O_5 + H_2O = 2\,(C_{16}H_{18}N_2O_3).$$

2. Das Hämatoporphyrin ist eisenfrei; es bildet braunrothe, amorphe Flocken, die sich fast nicht in Wasser, auch nicht in Aether, Benzol und Chloroform, aber leicht in Alkohol, Alkalihydrat und Carbonat, sowie in verdünnten Mineralsäuren und unter Veränderung in Eisessig lösen. Aus vorher mit Salzsäure angesäuerter Lösung (Harn) geht dasselbe nur in Essigäther und in Amylalkohol langsam über. Die alkoholische Lösung, sowie die in essigsaurem Alkohol ist schön roth, die Lösungen in verdünnten Mineralsäuren sind roth mit einem Stich in's Blaue, die Lösung in Ammoniak ist gelblich. Das Hämatoporphyrin ist eine leicht veränderliche Substanz. In warmer rauchender Salpetersäure löst es sich mit rother Farbe, bald darauf wird die Lösung grün, blau und gelb; durch Kochen mit Zinn und Salzsäure wird es in einen dem Urobilin sehr ähnlichen Körper übergeführt.

3. Es bildet mit Salzsäure eine in braunen Nadeln krystallisirende Verbindung, $C_{16}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$, die schon durch Wasser zerlegt wird, sich in verdünnter Salzsäure löst und aus der Lösung durch Neutralsalze gefällt wird. Mit Natron entsteht eine doppeltbrechende Krystalle bildende Verbindung, $C_{16}H_{17}NaN_2O_3$, welche in Wasser leichter löslich ist, als das Chlorid. Sowohl durch die essigsauren Salze der schweren Metalle, als durch alkalische Chlorbaryumlösung oder Chlorcalcium und Ammoniak wird es in Form amorpher, roth bis braun gefärbter Niederschläge aus seinen Lösungen gefällt.

4. Das Spectrum des Hämatoporphyrins ist ein verschiedenes in alkalischer und in saurer Lösung. Die leichte Veränderlichkeit des Hämatoporphyrins bringt es mit sich, dass die von den einzelnen Autoren geschilderten Spectren, so auch das Spectrum einer Lösung von Hämatoporphyrin und das derselben im Harne sich nicht ganz genau decken, andererseits sind die Abweichungen in den Angaben der einzelnen Autoren so gering, dass ein Verkennen des fraglichen

Farbstoffes bei der spectroskopischen Untersuchung unmöglich ist. In saurer Lösung zeigt das Hämatoporphyrin (Spectrum *8*, Fig. 27) einen Streifen vor *D* und einen zweiten breiteren Streifen zwischen *D* und *E*, welcher sich mit dem dunklen Theile des ersten Absorptionsbandes des Hämochromogenspectrums beinahe gänzlich deckt und der gegen *D* hin einen stetig abnehmenden Schattenstreifen bildet. In alkalischer Lösung zeigt dasselbe vier Absorptionsstreifen (Spectrum *7*, Fig. 25), vom rothen bis zum violetten Ende des Spectrums jeweilig einem schmalen Streifen mit steigender Intensität ein breiter folgend. Der linke Rand des ersten breiten Streifens reicht über die Linie *D* gegen Roth hinaus, der rechte Rand des zweiten breiten Streifens grenzt scharf an die Linie *F*, während der linke Rand über *b* reicht. Der erste schmale Streifen liegt zwischen *C* und *D*, näher an letzterer Linie, der zweite zwischen *D* und *E*, näher an *E*.

Nachweis des Hämatoporphyrins im Harne nach E. Salkowski. Der Harn selbst zeigt in passender Verdünnung bei der spectroskopischen Prüfung die für Hämatoporphyrin charakteristischen Absorptionsstreifen. Will man nun aus dem Harne eine Farbstofflösung herstellen, welche ein möglichst prägnantes Absorptionsspectrum liefert, so verfährt man nach Salkowski in folgender Weise: 20—25 Ccm. Harn werden mit alkalischer Chlorbaryumlösung (Gemenge gleicher Volumina kaltgesättigter Barythydratlösung und Chlorbariumlösung 1 : 10) vollständig ausgefällt, der Niederschlag einigemal mit Wasser, dann einmal mit absolutem Alkohol gewaschen. Nachdem der Alkohol möglichst abgelaufen, wird der noch feuchte Niederschlag in einer kleinen Reibschale unter Zusatz von etwa 6 bis 8 Tropfen Salzsäure und eventuell noch so viel absoluten Alkohol, dass ein dünner Brei entsteht, gut verrieben.

Man lässt nun eine Zeit lang stehen, erwärmt gelinde auf dem Wasserbad und filtrirt durch ein trockenes Filter. Das Filtrat soll nicht mehr als 8—10 Ccm. Alkoholauszug darstellen. Auch kann man den Farbstoff aus dem mit Wasser und Alkohol gewaschenen Niederschlage durch wiederholtes Aufgiessen eines erwärmten Gemisches von 6—8 Tropfen Salzsäure in 10 Ccm. absolutem Alkohol ausziehen. Die sauere roth gefärbte Lösung zeigt die zwei Streifen des Hämatoporphyrins in saurer Lösung. Setzt man Ammoniak bis zur Alkalescenz hinzu, nimmt die Lösung einen gelblichen Farbenton an und zeigt die 4 Absorptionsstreifen des Hämatoporphyrins in alkalischer Lösung.

Ist der Gehalt des Harnes an Hämatoporphyrin ein sehr geringer, so geht man vom Bleiniederschlag aus. Man fällt mit basischem Bleiacetat, filtrirt, wäscht den Niederschlag mit Wasser und absolutem Alkohol, verreibt mit starkem salzsäurehältigem Alkohol in der Reibschale und filtrirt nach einigen Stunden. Das dunkelgefärbte Filtrat wird mit Ammoniak neutralisirt, dann mit alkalischer Barytlösung ausgefällt und der Barytniederschlag wie oben behandelt, wobei man Sorge trägt, dass der salzsauere Alkoholauszug nicht mehr als einige Cubikcentimeter ausmacht. Nach diesem Verfahren gelang der Nachweis des Hämatoporphyrins noch bei einem Gehalt von 0·035 pro Mille.

Durch Reduction des Hämatoporphyrins entstehen aus demselben nach le Nobel nach einander Hämatoporphyroidin, Mac Munn's Urohämatin und endlich le Nobel's Urobilinoïdin. (S. Huppert, Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harnes. Wiesbaden 1890, pag. 310.)

Urorubrohämatin und Urofuscohämatin.

In einem Falle von Pemphigus leprosus, complicirt mit Lepra visceralis, fand Baumstark[1]) zwei wohlcharakterisirte Harnfarbstoffe, welche zu dem Hämatin in naher Beziehung zu stehen scheinen. Der Harn zeigte anfangs eine tief dunkelrothe Farbe wie Bordeaux, wurde allmälig braunroth und nahe dem letalen Ende rein dunkelbraun, fast schwarz.

1. Das Urorubrohämatin, $C_{68}H_{94}N_8Fe_2O_{26}$. Es zeigt in sauerer Lösung einen Absorptionsstreifen vor der Linie *D* im Spectrum und einen zweiten hinter *D*. Es löst sich weder im Wasser, noch im Alkohol, Aether und Chloroform, gibt aber mit Alkalien eine schön braunrothe, nicht dichroitische Lösung.

2. Das Urofuscohämatin, $C_{68}H_{106}N_8O_{26}$, löst sich in Alkalien mit brauner Farbe ohne Dichroismus. Im Spectrum erscheint ein Schatten zwischen *D* und *E* und ein zweiter vor *F*, der nur mit Schwierigkeit zu erkennen ist.

Darstellung. Der Harn, der Dialyse unterworfen, liess eine gelbliche, wie normaler Harn gefärbte Flüssigkeit mit den Salzen durch die Membran, während ein brauner Schlamm zurückblieb. Dieser löst sich leicht in Natronlauge und lässt auf Säurezusatz das Urofuscohämatin fallen, während ein prachtvoll magentarother Farbstoff, das Urorubrohämatin, in Lösung bleibt. Unterwirft man die rothe Lösung der Dialyse, so scheidet sich auch dieses aus. Die Ausbeute beider Farbstoffe betrug in 12 Tagen 2 Grm.

§. 66. Gallenfarbstoffe.

Im Harn wird das Auftreten von Gallenfarbstoffen sowohl nach dem Uebertritt von Galle in's Blut, wie er bei den verschiedenen Formen des hepatogenen Icterus stattfindet, beobachtet, als auch bei dem hämatogenen Icterus, welcher bei Zersetzung von Blutfarbstoff in der Blutbahn entsteht. Dass der Blutfarbstoff ausserhalb der Leber in Gallenfarbstoff übergehen kann, lehrt schon das Vorkommen von Bilirubinkrystallen in alten Blutextravasaten; ein toxischer hämatogener Icterus kann durch alle Eingriffe hervorgebracht werden, welche Hämoglobinurie erzeugen (s. pag. 242).

Es sind im Harne des Menschen alle bisher in der Menschengalle vorkommenden Gallenfarbstoffe nachgewiesen worden. Als nativer Gallenfarbstoff ist das Bilirubin aufzufassen, aus diesem entstehen durch Oxydation zunächst das Biliverdin und weiter Biliprasin und Bilifuscin. Im frischen Harn ist nur Bilirubin vorhanden.

a) Bilirubin (Biliphäin, Bilifulvin, Cholepyrrhin), $C_{16}H_{18}N_2O_3$. Man gewinnt dasselbe aus der Galle und aus den Gallensteinen, in welchen es sich neben den anderen Gallenfarbstoffen vorfindet, und zwar sind die Ochsengallensteine am reichsten an diesem Farbstoffe der Galle. Das Bilirubin stellt ein rothes Pulver dar, welches im Wasser unlöslich, in Alkohol und Aether sehr schwer löslich ist; es löst sich dagegen leicht in Alkalien, ferner in Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff. Es krystallisirt in durchsichtigen, fuchsrothen klinorhombischen Tafeln und Prismen (s. Fig. 28) und ist identisch mit den in alten Blutextravasaten sich findenden Hämatoidinkrystallen.

---

[1]) Arch. f. d. ges. Phys. IX, 568.

Um das Bilirubin aus der Galle zu gewinnen, säuert man diese mit Salzsäure an, schüttelt mit Chloroform und lässt absetzen. Es scheidet sich das durch den Gallenfarbstoff gelb gefärbte Chloroform aus. Die Lösung desselben hinterlässt beim Verdunsten das unreine Bilirubin, welches man mit Alkohol und Aether wäscht, um es vom Bilifuscin und den Fetten zu reinigen.

Versetzt man eine Lösung von Bilirubin in Chloroform tropfenweise mit einer Lösung von Brom in Alkohol oder noch einfacher mit Bromwasser, dann entsteht ein prachtvolles Farbenspiel. Es geht die gelbe Farbe zuerst in Grün über, wird dann blau, violett, rubinroth, endlich schmutziggelb, Gmelin'sche Farbenreaction. Das gelbe Endproduct dieser Reaction hat Maly dargestellt und als Choletelin, $C_{16}H_{18}N_2O_6$, beschrieben.

Das gleiche Farbenspiel erhält man, wenn man eine alkalische Bilirubinlösung mit etwas concentrirter Salpetersäure, die salpetrige Säure enthält, versetzt. In alkalischer Lösung wird das Bilirubin an der Luft grün, indem es unter Sauerstoffaufnahme in Biliverdin übergeht. Durch Natriumamalgam wird es zu Hydrobilirubin reducirt, s. pag. 117.

b) Biliverdin, $C_{16}H_{18}N_2O_4$. Das Biliverdin findet sich in der Galle und in den Gallensteinen, ferner in icterischen Harnen, welche nach langem Stehen grün geworden sind, auch in den grünen Massen, welche aus dem Magen erbrochen werden. Es stellt ein amorphes Pulver dar, welches im Wasser, Aether und Chloroform unlöslich, in Alkohol löslich ist. Es löst sich ebenfalls in Alkalien, mit denselben grüne Lösungen bildend und wird aus diesen durch Säuren in Form von grünen Flocken gefällt. Bei längerem Stehen der alkalischen Lösung geht das Biliverdin in Biliprasin über, wobei es eine braune Farbe annimmt. Die alkalischen Lösungen von Biliverdin zeigen, vom Grün ausgehend, dieselben Reactionen wie das Bilirubin. Durch Behandlung mit Natriumamalgam geht auch Biliverdin in Hydrobilirubin über.

Fig. 28.



c) Biliprasin, $C_{16}H_{22}N_2O_6$. Stellt ein grünes Pulver dar, unlöslich im Wasser, Chloroform und Aether, löslich in Alkohol und in den Alkalien. In Alkalien löst es sich mit gelbbrauner Farbe auf und auf Zusatz einer concentrirten Mineralsäure geht die braune Farbe in ein schönes Smaragdgrün über. Man nimmt daher an, dass jene braunen icterischen Harne, welche sich auf Zusatz einer concentrischen Mineralsäure grün färben, Biliprasin enthalten.

d) Bilifuscin, $C_{16}H_{20}N_2O_4$. Ist bis jetzt nur in den menschlichen Gallensteinen in geringer Menge gefunden worden; doch scheint es auch im Harne vorzukommen. Es ist unlöslich in Wasser und Aether, löslich in Chloroform und Alkohol. Aus den braunen alkalischen Lösungen wird es durch Säuren mit brauner Farbe gefällt. Es geht bei der Darstellung des Bilirubin aus den Gallensteinen mit dem Chloroform in Lösung und wird aus dem Rückstande der Chloroformlösung durch Alkohol extrahirt. Das Bilifuscin gibt nach Brücke die Gmelinsche Farbenreaction nicht.

Nachweis. Harne, welche Gallenpigmente enthalten, sind immer stark gefärbt, vom Gelbbraun bis zum Grasgrün, sie schäumen beim Schütteln stark, und die einzelnen Schaumblasen schillern grünlich. Finden sich in einem solchen Harne Epithelien, so sind dieselben schön gelb gefärbt, auch die in icterischen Harnen vorkommenden Oxalatkrystalle sind gelb gefärbt. Für den Nachweis der Gallenfarbstoffe in der Galle gibt es eine grosse Anzahl von leicht ausführbaren Proben. Der eiweissfreie Harn bei Icterus enthält neben Gallenfarbstoff häufig hyaline Harncylinder.

Wenn der Harn neben Gallenfarbstoffen auch Blutfarbstoff enthält, so fällt man erstere durch Bleiessig, zersetzt den ausgewaschenen Niederschlag mit kohlensauerem Natron und benützt das Filtrat zur Prüfung.

1. Gmelin's Probe. Man versetzt eine geringe Menge des zu prüfenden Harnes in einem Spitzglase mit einer durch das Stehen im Lichte etwas zersetzten concentrirten Salpetersäure, also mit einer Salpetersäure, die ein wenig salpetrige Säure enthält, in der Weise, dass man die Salpetersäure in den zu prüfenden Harn vorsichtig vom Rande aus langsam ablaufen lässt. Bei Gegenwart der obenerwähnten Gallenfarbstoffe im Harn entsteht an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten ein grüner Ring, der allmälig höher steigt und an dessen unterer Grenze nach und nach ein blauer, violettrother und endlich ein gelber Ring nachfolgt. Die Gegenwart von Eiweiss stört diese Reaction nicht. Es ist zu beachten, dass nur die Gegenwart des grünen Ringes charakteristisch für die Gallenfarbstoffe ist, da die übrigen farbigen Ringe auch durch andere Chromogene des Harnes entstanden sein könnten. Enthält die Salpetersäure zu viel salpetrige Säure, dann verläuft die Reaction zu stürmisch, man sieht kaum mehr als einige Augenblicke lang den charakteristischen grünen Streifen.

Um diese Reaction zu mässigen, fügt Brücke zum Harne nur verdünnte und ausgekochte, von salpetriger Säure freie Salpetersäure und hierauf concentrirte Schwefelsäure hinzu. Die Schwefelsäure sammelt sich am Boden und zersetzt die darüberstehende Salpetersäure (wobei salpetrige Säure entsteht) und jetzt verläuft die Reaction langsam in der Weise, dass die färbigen Ringe, mit dem grünen Ring beginnend, in der oben angegebenen Reihe sich in der Flüssigkeit entwickeln.

Nach E. Fleischl wird das jedesmal unmittelbar vor der Reaction auszuführende Auskochen der Salpetersäure erspart, ohne dass man die Vortheile verliert, welche die Brücke'sche Methode bietet, wenn man auf die Anwendung der freien Salpetersäure verzichtet, und der zu untersuchenden Flüssigkeit statt ihrer eine concentrirte Lösung von salpetersauerem Natron zumischt. Das Salz wirkt auf die Gallenfarbstoffe gar nicht ein und man hat alle Musse, die concentrirte Schwefelsäure auf den Boden der Eprouvette nachfliessen zu lassen. Die Reaction tritt hier noch weniger stürmisch ein als bei reiner Salpetersäure, verläuft noch langsamer und hält sich $^1/_2$ Stunde und länger, sie zeichnet sich durch ihre Empfänglichkeit aus.

Ein diesem Verfahren im Principe gleiches haben Masset und Vitali angegeben.

Alkoholische Lösungen von Pigmenten sollen nicht mit Salpetersäure auf das Vorhandensein von Gallenfarbstoffen geprüft werden, da der Alkohol auch bei Abwesenheit dieser, durch Bildung von Untersalpetersäure und weiteren Reductionsproducten der Salpetersäure, Farbentöne annimmt, welche irrthümlich gedeutet werden könnten.

2. Eine sehr bequeme und sichere Form der Ausführung der Gmelin'schen Reaction ist die nach Rosenbach. Lässt man icteri-

schen Harn durch gewöhnliches weisses Filtrirpapier filtriren, so färbt sich dieses intensiv gelb bis braun. Tropft man nun auf die Innenfläche dieses so veränderten Papieres (d. h. auf die der Flüssigkeit zugewandt gewesene Seite) mit einem Glasstabe einen Tropfen concentrirter Salpetersäure, so wird die betupfte Stelle gelb, dann gelbroth, am Rande schön violett; an der Peripherie bildet sich ein intensiv blauer Ring, und an diesen schliesst sich sogleich ein immer deutlicher werdender, zuletzt smaragdgrüner Kreis. Am besten ist es, das Papier gleich nach dem Filtriren zu betupfen. Lässt man den Tropfen Salpetersäure über die Innenfläche des Filters herablaufen, so zeigt sich eine längliche Figur, die auf das Schönste alle Farbenveränderungen zeigt, deren unterer Theil jedoch, entsprechend der von oben nach unten zunehmenden stärkeren Tingirung des Filters, eine deutlichere Farbenreaction zeigt als der obere.

3. In bilirubinreichen Harnen kann man durch Ausschütteln mit Chloroform das Bilirubin nachweisen. Man schüttelt 50 Ccm. icterischen Harnes mit 10 Ccm. Chloroform. Hierbei geht das Bilirubin in das schwere Chloroform über, welches sich gelb gefärbt zu Boden setzt. Zur weiteren Prüfung giesst man den überstehenden Harn ab oder zieht ihn mit der Pipette ab und behandelt die Chloroformlösung mit etwas zersetzter Salpetersäure oder mit Bromwasser. Die Lösung zeigt die Farbenringe.

Lässt man das Chloroform am Uhrglas verdunsten, so bleiben rothgelbe Krystalle von Bilirubin zurück, die bei der Prüfung unter dem Mikroskop, auf Zusatz von salpetrigsäurehältiger Salpetersäure, das charakteristische Farbenspiel der Gmelin'schen Reaction zeigen.

In gleicher Weise verhalten sich unter dem Mikroskope die im Harne ikterischer Neugeborenen manchmal vorkommenden körnigen Concremente, Masses jaunes von Parrot und Robin, gelbe glänzende Massen, welche identisch mit Bilirubin sind und demnach auch gegen die pag. 252 erwähnten Lösungsmittel desselben das gleiche Verhalten zeigen.

4. Nach Ultzmann nimmt man 10 Ccm. des zu prüfenden Harnes, versetzt mit einigen Cubikcentimetern reiner concentrirter Kalilauge (1 Th. Kali causticum: 3 Th. Wasser), schüttelt um und übersäuert durch allmäligen Zusatz von reiner Salzsäure das alkalische Gemisch. Sobald die Uebersäuerung eintritt, zeigt die Harnmischung bei Gegenwart von Gallenfarbstoff eine schöne smaragdgrüne Farbe, welche längere Zeit anhält.

5. Huppert's Probe. Sehr geringe Mengen von Gallenfarbstoff, die namentlich in sehr dunklen oder an Indican reichen Harnen, die Gmelin'sche Reaction nicht mehr erkennen lassen, können noch nach folgendem Verfahren von Huppert, welches auf der Fällung der Gallenfarbstoffe durch Kalk oder Baryt beruht, nachgewiesen werden. Es werden ungefähr 10 Ccm. Harn mit kohlensauerem Natron alkalisch gemacht und mit Chlorcalcium oder Chlorbarium gefällt, so lange noch ein gefärbter Niederschlag entsteht oder gleich mit Kalkmilch (Huppert) oder Barythydrat (Hilger) im Ueberschuss behandelt. Der Niederschlag wird auf einem Filter gesammelt, in eine Eprouvette gebracht und in dieser mit Alkohol, dem ein paar Tropfen

verdünnter Schwefelsäure zugesetzt sind, gekocht. Hierbei entfärbt sich, wenn freie Säure vorhanden, der Niederschlag und man erhält bei Gegenwart von Gallenfarbstoffen eine schön grüne Lösung. Normale Harne geben unter gleichen Verhältnissen eine weisse und Chrysophansäure enthaltende Harne eine gelbe Lösung.

Weder das Bilirubin, noch das Biliverdin zeigen in der Lösung Absorptionsstreifen. Die alkalische Lösung von Bilifuscin und Biliprasin gibt ein Band zwischen *C* und *D*. Zum spectroskopischen Nachweis des Gallenfarbstoffes kann man zweckmässig nur das Spectrum benützen, welches dem Cholecyanin, dem blauen Oxydationsproducte der Gallenfarbstoffe (dem blauen Ring der Gmelinschen Reaction) eigenthümlich ist.

Probe von Stokvis. Es werden 20—30 Ccm. Harn mit 5—10 Ccm. einer 20procentigen Zinkacetatlösung ausgefällt, der Niederschlag auf einem Filter gesammelt, gewaschen und in wenig verdünntem Ammoniak gelöst. Die Lösung zeigt sofort oder nach einigem Stehen an der Luft eine braungrüne Farbe mit Fluorescenz und im Spectrum die charakteristischen Streifen des Cholecyanins: einen scharfen bei *C*, einen schwächeren bei *D* und einen sehr schwachen zwischen *D* und *E*.

§. 67. Gallensäuren.

Nach Leyden sollten die Gallensäuren nur beim hepatogenen, nicht aber beim hämatogenen Icterus in den Harn übertreten, jedoch auch bei unzweifelhaft hepatogenem Icterus lassen sich die Gallensäuren neben den Gallenfarbstoffen im Harn nicht immer auffinden, wodurch der klinische Werth des Nachweises der Gallensäuren im Harne verringert wird. Die Gallensäuren wurden jedoch von Hoppe-Seyler im icterischen Harne unzweifelhaft nachgewiesen; Pouchet fand sie in dem nach dem Stadium algidum der Cholera entleerten Harne.

Nachweis. Die im Harne der Menschen vorkommenden Gallensäuren, die Cholsäure und die Fellinsäure (Schotten), geben ebenso wie die gepaarten Gallensäuren (Glyco- und Taurocholsäure) die Pettenkofer'sche Reaction. Versetzt man nämlich die wässerige Lösung irgend einer Gallensäure mit einigen Tropfen einer Zuckerlösung und setzt vorsichtig concentrirte Schwefelsäure in der Weise hinzu, dass die Mischung sich nicht über 50—70° C. erwärmt, dann färbt sich die Flüssigkeit prächtig purpurviolett. Die mit Wasser oder Alkohol verdünnte Lösung zeigt einen Absorptionsstreifen zwischen *D* und *E* und einen zweiten vor *F* (Schenk). Diese Probe, welche auf der Verwandlung des Zuckers durch Schwefelsäure in Furfurol beruht (Mylius), ist eine Furfurolreaction (pag. 98); als solche ist sie im Harne wegen des normalen Vorkommens geringer Mengen von Kohlenhydraten und Proteinen darin nicht eindeutig und sie lässt sich zum directen Nachweise der Gallensäuren im Harne erst dann verwenden, nachdem die Gallensäuren aus dem Harne isolirt wurden.

Man verfährt daher zum sicheren Nachweise der Gallensäuren im Harne nach Schotten[1]) in folgender Weise: 100—200 Ccm.

---

[1]) Kurzes Lehrbuch der Analyse des Harnes. Wien 1888.

Harn werden mit einigen Tropfen Ammoniak und darauf unter Umrühren oder Umschwenken mit basischem Bleiacetat (Bleiessig) versetzt, so lange als noch ein Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag, welcher die etwa vorhandenen Gallensäuren enthält, wird, wenn möglich, mit Hilfe der Saugpumpe abfiltrirt, mit destillirtem Wasser ausgewaschen, in ein Becherglas gebracht, mit circa 40 Ccm. 96procentigem Alkohol und 10 Ccm. Wasser übergossen und auf dem Wasserbade unter zeitweisem Umrühren oder Umschwenken eine halbe bis eine Stunde erwärmt, während man das Verdunsten des Alkohols durch Auflegen eines Uhrglases verhindert. Dann wird heiss in eine Porzellanschale filtrirt, mit warmem verdünntem Alkohol nachgewaschen, Filtrat und Waschflüssigkeit auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand bis zur alkalischen Reaction mit Sodalösung versetzt, erwärmt, eventuell bis auf wenige Cubikcentimeter eingedampft und filtrirt. Mit der klaren Lösung wird die Pettenkofer'sche Probe, wie oben beschrieben, ausgeführt.

v. Udránszky führt die Pettenkofer'sche Reaction direct mit Furfurol aus. Man versetzt die zu untersuchende Flüssigkeit mit einigen Tropfen wässeriger, 0·1procentiger Furfurollösung, lässt unter die Mischung 1 Ccm. concentrirte Schwefelsäure fliessen und kühlt ab, um die Reaction zu mässigen. Bei Anwesenheit von Gallensäuren tritt eine purpurviolette Färbung der Probe ein und bei 0·05 Mgrm. Cholsäure sind auch die obenerwähnten Absorptionsstreifen deutlich zu sehen.

§. 68. Fett im Harne, Chylurie.

Fett, in grösserer Menge dem Harne beigemengt, bewirkt eine milchähnliche Trübung desselben. Ein milchiges Aussehen zeigt der Harn namentlich bei der Chylurie, bei jenem krankhaften Zustand, in welchem die Bestandtheile des Chylus, also Fett, gelöstes Eiweiss, Lymphzellen und spärliche rothe Blutkörperchen mit dem Harn entleert werden. Man unterscheidet eine parasitäre und eine nicht parasitäre Form der Chylurie. Die erstere, bei welcher Filaria sanguinis hominis, ferner Distoma haematobium im Blute, in der Lymphe und auch im Harne gefunden werden, ist in einigen subtropischen Gegenden Ost- und Westindiens, in Egypten endemisch, während die nicht parasitäre Form der Chylurie auch in unserem Klima beobachtet wird und möglicher Weise von einer Erkrankung der Niere herrührt. S. auch Entozoën im V. Abschnitt.

Ueber Fälle von Chylurie, welche nicht durch Parasiten verursacht wurden, berichten Pavy und Habershon[1]), Ponfick, Brieger[2]), W. Merkel u. A.

Ausser bei Chylurie wird Fett im Harne beobachtet: *a)* bei fettiger Degeneration irgend eines Theiles des uropoetischen Systems, besonders der Niere. Hierher gehört auch das Vorkommen von Fett-

[1]) Centralbl. f. med. Wissensch. 1880.
[2]) Zeitschr. f. phys. Chemie. IV, 407.

tröpfchen im Harne, beim Blasencatarrh, wie er die Steinkrankheit begleitet, durch Verfettung der Epithelzellen und Eiterkörperchen bedingt;

b) bei Lungenphthise und anderen Cachexien, ferner bei cachectischen Irrsinnigen;

c) bei langwierigen Eiterungen, bei Pyonephrose (Ebstein), chronischen Knochen- und Gelenkskrankheiten, malignen Tumoren, besonders des Pankreas, ferner bei Gangrän und Pyämie, ebenso bei Gallensteinkolik, Lebercirrhose und Herzkrankheiten;

d) von den Intoxicationen ist es die acute Phosphorvergiftung, bei welcher das Auftreten von Fett im Harne constatirt ist (auch bei der acuten Leberatrophie, sowie beim gelben Fieber kommt Fettharn vor), ebenso bei Vergiftungen mit Kohlenoxyd. Kobert fand bei chronischer Terpentinölvergiftung von Thieren Fett im Harne;

e) Riedel[1]) fand bei 13 an Beinbruch behandelten Patienten in 8 Fällen Spuren von Fett im Harne und Seriba[2]) führt den Fettharn als wichtiges klinisches Symptom der Fettembolie an. Fett im Harne tritt auch unter physiologischen Verhältnissen bei Schwangeren, ferner bei allzu fettreicher Nahrung, sowie bei Verabreichung von fettigen Arzneien (Oleum amygdalarum), auf;

f) besondere Beachtung verdient auch der Zusammenhang zwischen Zucker- und Fettgehalt des Harnes. Kobert[3]) berichtet von einem Alkoholiker, dessen Urin periodisch Zucker und Fett enthielt, ferner von einem anderen Diabetiker, der bei fettreicher aber amylum- und zuckerfreier Kost fast keinen Zucker, wohl aber sehr reichliche Fettkügelchen entleerte. Nach Hoppe-Seyler ist das Blut gewöhnlicher Diabetiker stets von Fettkügelchen milchig getrübt, wie es in ähnlicher Weise höchstens noch bei Fettgänsen vorkommt. Man bezeichnet alle Fälle, in denen Fett im Harne, mit Ausnahme der Chylurie, vorkommt, als Lipurie; einige Autoren wollen jedoch diese Benennung nur dann anwenden, wenn im Harne Fett ohne rothe und weisse Blutkörperchen, meistens auch ohne gelöstes Eiweiss, wie z. B. bei den Diabetikern, Schwangeren, Phthisikern u. s. w. zur Ausscheidung gelangt.

Das Fett erscheint im Harn: 1. in Form einer milchähnlichen Emulsion, in welcher die Fetttröpfchen nur schwer zusammenfliessen oder gar erstarren,

2. frei im Harne, auf dessen Oberfläche in Form von Fettaugen schwimmend, oder fein vertheilt in demselben, schliesslich auch den Formelementen im Sedimente adhärirend oder auch in Nadelform auskrystallisirt, in letzterer Form namentlich bei Fettentartung der Nieren und bei septischen Processen.

Nachweis und Bestimmung von Fett im Harne.

Ist das Fett im Harne in molecularer Zertheilung enthalten, so wird die hierdurch bedingte Trübung durch Schütteln mit Aether bedeutend vermindert,

1) Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. XIX.

2) Chirurg. Centralbl. 1879, 845.

3) In der Dissertation von Aug. Rassmann. Halle 1880. S. auch Med. Jahrb. Bd. CLXXXIX, 1.

doch nie gänzlich aufgehellt, indem die gleichzeitig im Harne anwesenden Eiweisskörper zu gleicher Zeit vom Aether gefällt werden; nach Zusatz von Natronlauge und weiterer Extraction mit Aether wird der Harn wieder etwas klarer. Die gesammelten Aetherextracte geben nach Abdunsten des Aethers Fett als Rückstand. Um dieses festzustellen, dienen folgende Reactionen:

1. Fette erzeugen auf (feinem) Papier nicht wieder verschwindende Flecken.

2. Beim Erhitzen im Glasröhrchen entwickelt Fett den stechenden, die Augen stark reizenden, charakteristischen Geruch nach Acrolein.

3. Die Fette sind in Wasser unlöslich, in kaltem Weingeist wenig, im heissem mehr löslich und leicht löslich in Aether, Chloroform, Schwefelkohlenstoff. Sie geben beim Kochen mit Alkalien in Wasser lösliche Seifen, beim Kochen mit einigen Metalloxyden Pflaster, in beiden Fällen unter Bildung von freiem Glycerin.

Am leichtesten kann man das freie Fett unter dem Mikroskope erkennen. Die Fetttropfen erscheinen als platte Scheiben mit stark lichtbrechenden, ziemlich breiten Contouren.

Zur Abscheidung des Fettes aus dem Harne kann man auch eine der in den Laboratorien gebräuchlichen Centrifugen (Stenbeck's Sedimentator) benützen.

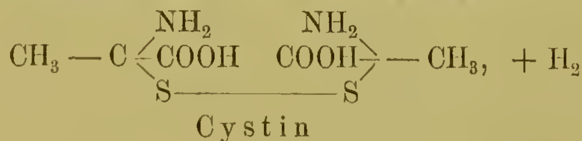
Zur Bestimmung extrahirt man den fetthältigen Harn direct mit Aether, später unter Zusatz von Natronlauge, so lange als derselbe noch etwas aufnimmt, verdunstet die vereinigten Extracte in einem tarirten Kölbchen, trocknet bei 110° und wägt den Rückstand.

Eggel und Brieger haben im chylösen Harne als Zerfallsproducte der Lymphzellen Lecithin und Cholesterin nachgewiesen. Um diese Bestandtheile aus dem Aetherextracte des Harnes darzustellen und zu bestimmen, wird man das von Hoppe-Seyler[1]) zu diesem Zwecke angegebene Verfahren ausführen.

§. 69. Cystin, $C_6H_{12}N_2S_2O_4$.

Die Ausscheidung von Cystin im Harne — Cystinurie — bis zur täglichen Menge von 0·5 Grm. (Loebisch), kommt in seltenen Fällen bei Menschen jeden Alters vor, ohne dass damit irgend welche auffallende Allgemeinerscheinungen einhergehen. Ob der Zustand während des ganzen Lebens andauern kann oder ob er nur Jahre hindurch in kürzeren oder längeren Pausen auftritt, ist noch nicht sichergestellt. Die klinische Bedeutung der Cystinurie besteht hauptsächlich darin, dass sich während derselben Cystinconcremente in der Niere und in der Blase entwickeln können. Von einem plötzlichen Auftreten der Cystinurie während eines Falles von polyarticulärem Gelenksrheumatismus, welche mit theilweisen Unterbrechungen einige Zeit lang fortdauerte und dann wieder gänzlich aufhörte, berichtet Ebstein.

Bezüglich der Genese der Cystinurie ist Folgendes festgestellt: Wie E. Baumann zeigte, geht das Cystin nach seiner chemischen Constitution das Disulfid der Amido-Thiomilchsäure



Cystin

[1]) F. Hoppe-Seyler, Handb. d. phys.- u. path.-chem. Analyse. Berlin 1883.

durch Reduction mit Zinn und Salzsäure, indem es 2 Atome H aufnimmt, in 2 Moleküle Cysteïn-, Amido-α-Thiomilchsäure $= 2\,\overset{\displaystyle COOH}{\underset{\displaystyle CH_3}{C}}\!\!<^{NH_2}_{SH}$ über.

Baumann fand ferner, dass, wenn man Hunde mit Brom- (beziehungsweise Chlor- oder Jod-) Benzol füttert, der Harn derselben Bromphenyl- (beziehungsweise Chlor- oder Jodphenyl-) Mercaptursäure enthält. Diese Bromphenylmercaptursäure zerfällt beim Kochen mit Mineralsäuren in Essigsäure und Bromphenylcysteïn. Letzteres ist aber ein Cysteïn, in welchem das Wasserstoffatom der SH-Gruppe durch das einwerthige C_6H_4Br substituirt ist. Demnach zeigt uns das Entstehen der Bromphenylmercaptursäure nach Einnahme von Brombenzol, dass im Blute des Hundes Cysteïn vorhanden ist, welches eben durch die Zufuhr von Brombenzol in eine Verbindung überführt wurde, in der es von der Oxydation geschützt und somit im Harne nach aussen befördert wird. Wir dürfen also das Cysteïn als intermediäres Product des Eiweisszerfalles auffassen, welches unter normalem Verhältnisse im Organismus verbrannt wird, jedoch unter Einwirkung bisher noch nicht gekannter Ursachen als Cystin zur Ausscheidung kommt. Uebrigens haben Baumann und Goldmann Cystin oder eine demselben sehr nahestehende Substanz in Form der Benzoylverbindung (s. chem. Verhalten) in der sehr geringen Menge von etwa 0·019 Grm. auf 1 Liter Menschenharn als normales Stoffwechselproduct isolirt. In diesem Stadium der Frage fanden des Weiteren E. Baumann und v. Udránszky, sowohl in dem Harne als in den Fäces eines an Blasencatarrh leidenden Cystinurikers Körper, welche bisher nach Brieger's Untersuchungen nur als Producte von durch bestimmte specifische Bacterien bedingten Fäulnissvorgängen bekannt waren, nämlich die zu den Diaminen (s. d.) zählenden Ptomaine: Cadaverin und Putrescin. In anderen zwei Fällen von Cystinurie fanden Stadthagen und Brieger wohl nur Cadaverin, aber kein Putrescin, was darin seine Erklärung findet, dass nach Brieger das Cadaverin bei der Fäulniss eher erscheint als Putrescin und Saprin, welche erst bei tiefgreifenden Zersetzungen auftreten. Da nun normaler Harn und normale Fäces Diamine niemals enthalten, so wäre die nach den erwähnten Beobachtungen stets mit Diaminurie einhergehende Cystinurie nach E. Baumann als eine chronische Infectionskrankheit, eine besondere Form von Darmmycose zu betrachten, deren specifische Mikroorganismen bis jetzt nicht bekannt sind.

Chemisches Verhalten. 1. Das Cystin krystallisirt in mikroskopischen, farblosen, sechsseitigen Täfelchen, deren Winkel und Seiten alle gleich gross sind (s. Fig. 29); es ist in Wasser schwer löslich, unlöslich in Alkohol und Aether, löst sich leicht in ätzenden Alkalien, Mineralsäuren und in Oxalsäure. Aus saueren Lösungen wird es gefällt durch saueres kohlensaueres Ammon, aus alkalischen Lösungen durch Essigsäure und durch Weinsäure. Aus der ammoniakalischen Lösung

bleibt es beim Verdunsten unverändert zurück. Die Lösungen des Cystins drehen die Ebene des polarisirten Lichtes stark nach links, und zwar in ammoniakalischer Lösung schwächer als in salzsaurer.

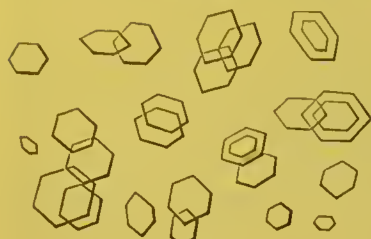


Fig. 29. Cystin.

Die 1procentige ammoniakalische Lösung ergab nach Külz α) j = — 142°, die 0·84 und 2·1procentige Lösung in starker Salzsäure ergab nach Julius Mauthner α) D = — 205·9°, die 2·13procentige Lösung in schwacher Salzsäure nach Baumann α) D = — 214°.

2. Schüttelt man eine Lösung von Cystin in Natronlauge mit Benzoylchlorid (1 Liter Harn mit 10 Ccm. Benzoylchlorid und 120 Ccm. 10procentiger Natronlauge), bis der Geruch des Benzolchlorids verschwunden ist, so entsteht nach Goldmann und Baumann das krystallinische Natriumsalz des Benzoylcystins, einer der Hippursäure (Benzoyl-Glycocoll) analogen Verbindung, leicht löslich in Wasser, fast unlöslich in überschüssiger Natronlauge. Aus der wässerigen Lösung des Natronsalzes wird durch Salzsäure das Benzoylcystin in Form einer Gallerte abgeschieden, welche, in Wasser fast unlöslich, in Alkohol leicht löslich, aus wässeriger angesäuerter Lösung vom Aether leicht aufgenommen wird, obwohl es in reinem Aether nur wenig löslich ist. Aus Alkohol krystallisirt es in feinen, drusenförmig aggregirten Nadeln vom Schmelzpunkte 156—158° C.

3. Kocht man das Cystin mit alkalischer Bleioxydlösung, so wird es unter Abscheidung von Schwefel zersetzt, es scheidet sich Schwefelblei aus. Bei längerem Kochen mit Barytwasser zerfällt es in Ammoniak, Schwefelwasserstoff und Brenztraubensäure. Beim Behandeln mit Zinn und Salzsäure wird es zu Cysteïn reducirt (s. oben); dem gemäss verhält sich das Cystin zum Cysteïn wie ein Disulfid zu dem entsprechenden Mercaptan.

Nachweis. Ist das Cystin gelöst im nativen saueren Harn enthalten, dann scheidet es sich zunächst spontan als Sediment aus, wo es neben Uraten, Harnsäure, auch oxalsauerem Kalk, durch seine charakteristische Krystallform leicht erkennbar ist. Versetzt man einen solchen Harn mit Essigsäure, dann entsteht manchmal alsogleich eine feine Trübung und man findet nach 12—24 Stunden das Cystin mit den übrigen Sedimentbildnern des saueren Harnes abgeschieden. Das Cystin kann aber auch, da es aus saueren Lösungen durch saueres, kohlensaueres Ammon gefällt wird, beim Uebergange des Harnes in die alkalische Reaction neben Tripelphosphat im Sedimente auftreten; es wurde als Sediment thatsächlich viel häufiger im alkalischen, als im sauer reagirenden Harne beobachtet. Erleidet ein cystinhältiger Harn im Verlaufe der alkalischen Gährung eine weitere Zersetzung, so schwinden zunächst die Cystinkrystalle aus dem Sedimente und es wird bald ein intensiver Geruch nach Schwefelwasserstoff im Harne bemerkbar.

Mit einer Probe des cystinhältigen Niederschlages kann man folgende Reactionen ausführen:

1. In einer Eprouvette mit einer Lösung von Bleioxydkali gekocht, gibt der cystinhältige Niederschlag eine Schwärzung, von Schwefelblei herrührend.

2. Löst man eine geringe Menge Cystin in Kalilauge unter schwachem Erwärmen, und versetzt man die erkaltete und mit Wasser verdünnte Lösung mit Nitroprussidnatrium, so erhält man eine violette Färbung (Reaction auf Schwefelalkalien).

3. Auf Platinblech erhitzt, schmilzt das Cystin nicht, sondern verbrennt mit blaugrüner Flamme unter Entwicklung eines scharf saueren, an Blausäure erinnernden charakteristischen Geruches.

Um Cystin in Concrementen und Steinen nachzuweisen, beziehungsweise aus diesen darzustellen, löst man die feingepulverten Concremente in Aetzammoniak, filtrirt und verdunstet das Filtrat, wobei die Cystinkrystalle zurückbleiben.

Bestimmung. Loebisch[1]) führte die directe Bestimmung des Cystins im Harne in folgender Weise aus: Es wurden 500 Ccm. Harn mit 20 Ccm. 20procentiger Essigsäure versetzt und an einen kühlen Ort gestellt. Nach Ablauf von 24 Stunden hatte sich ein Sediment abgeschieden, welches zum grössten Theile aus Cystinkrystallen, zum geringeren Theile, und zwar in den unteren Schichten aus Harnsäure, oxalsauerem Kalk und in einigen Fällen aus harnsauerem Natron bestand. Das Sediment wurde mit Anwendung einer Saugvorrichtung auf einem aschefreien Filter gesammelt, mit verdünnter Essigsäure (bei Gegenwart von harnsauerem Natron im Sedimente auch mit heissem Wasser) gewaschen, dann getrocknet und gewogen. Das gewogene Filter wurde hierauf auf den Trichter gebracht, mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure das Cystin gelöst und nun wieder getrocknet und gewogen. Die Differenz aus beiden Wägungen wurde als Cystin berechnet. Allerdings wird durch die Unlöslichkeit des Calciumoxalates in Essigsäure hierbei ein kleiner Fehler zu Gunsten des Cystins gemacht.

Bei einem quantitativen Versuche, circa 0·5 Grm. Cystin aus 1 Liter Harn in Form des Benzoylcystins abzuscheiden, wobei das durch Salzsäure abgeschiedene Benzoylcystin (pag. 261) auf dem Filter mit Wasser gewaschen, getrocknet und gewogen wurde, erhielten E. Baumann und L. v. Udránszky[2]) nur 40% der theoretischen Ausbeute an Benzoylcystin.

Bruno Mester[3]), der bei einem Controlversuche mit der Abscheidung des Cystins durch Essigsäure nach Loebisch zu geringe Resultate erhielt (manche Harne zeigen für Cystin ein sehr grosses Lösungsvermögen), verfuhr zur Bestimmung des Cystins in der Weise, dass er den gesammten neutralen Schwefel des Harnes bestimmte, davon 17·2% als Durchschnittszahl des neutralen Schwefels beim Menschen von dem Mittel der erhaltenen Gesammtmenge, in diesem Falle 45·7% des Gesammtschwefels des Harnes, in Abzug brachte und die bleibenden 28·5% des nicht oxydirten Schwefels als Cystin berechnete. Auch auf diesem Wege erhält man nur Annäherungswerthe. Bruno Mester selbst fand die Schwankungen des neutralen Schwefels im cystinfreien Harne zwischen 12·3 und 30·6%; überdies fand H. Leo[4]), dass im Cystinharne, analog den Beobachtungen

[1]) Liebig's Annalen. Bd. CLXXXII, pag. 231.
[2]) Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. XV, pag. 88.
[3]) Ibidem. Bd. XIV, pag. 109.
[4]) Ueber Cystinurie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI, pag. 325.

Stadthagen's im normalen Harne, die Bildung der dem neutralen Schwefel entsprechenden Harnbestandtheile (mit Ausschluss des Cystins) unabhängig von der Cystinbildung einhergeht.

§. 70. Diamine.

Wie auf pag. 260 erwähnt, wurden im Harne auch Stoffe nachgewiesen, welche Stoffwechselproducte niederer Organismen, namentlich pathogener Bacterien darstellen. Aus dem Harne eines an Cystinurie Leidenden haben v. Udránszky und E. Baumann zwei zu den Diaminen zählende Basen nachgewiesen, nämlich Cadaverin und Putrescin, welche bis dahin der Entdecker derselben, Brieger, nur als Producte pathogener Bacterien, auffand. v. Udránszky und E. Baumann fanden diese beiden Basen auch in den Fäces des Cystinurikers.

Die hier in Betracht kommenden Diamine sind das Tetramethylendiamin, $NH_2(CH_2)_4NH_2$ (Putrescin) und das Pentamethylendiamin, $NH_2(CH_2)_5NH_2$ (Cadaverin); sie wurden zuerst von Brieger als bei der Fäulniss von Fleisch und in den Cholerastühlen vorkommende Ptomaine beschrieben.

I. Tetramethylendiamin (Putrescin), $C_4H_{12}N_2$. 1. Die freie Base bildet eine Flüssigkeit von Spermageruch, welche in niederer Temperatur erstarrt; sie ist nur wenig giftig; das Tetramethylendiamin enthält zwei Amidgruppen und ist demgemäss eine zweisäurige Basis, deren Chlorid $C_4H_{12}N_2 2HCl$ in Nadeln und Tafeln krystallisirt, sich leicht im Wasser, schwer in verdünntem Alkohol, nicht in absolutem Alkohol und Aether löst.

2. Das krystallinische Chloroplatinat, $C_4H_{12}N_2$, H_2PtCl_6, löst sich schwer in Wasser; das Pikrat scheidet sich auf Zusatz von Pikrinsäure zur Lösung des Chlorids in seidenglänzenden, verfilzten, dünnen Nadeln ab, ist in kaltem Wasser fast unlöslich. Die freie Basis, sowie das Chlorid geben überdies mit den gebräuchlichen Alkaloidreagentien Niederschläge.

3. Schüttelt man eine wässerige Lösung der freien Basis mit Benzoylchlorid und Natronlauge, dann entsteht das Dibenzoyl-Tetramethylendiamin, $C_4H_8(NH.CO.C_6H_5)_2$ (v. Udránszky und Baumann). Die Verbindung krystallisirt in seidenglänzenden Blättchen oder farblosen Nadeln von 175—176° C. Schmelzpunkt, unlöslich im Wasser, fast unlöslich im Aether, schwer löslich im kalten Weingeist, leicht beim Erwärmen; die Gegenwart fremder Substanzen in diesen Lösungsmitteln (Benzoësäure im Aether, Salze im Wasser) erhöhen die Löslichkeit der Diabenzoylverbindung. Beim Erhitzen sublimirt die Verbindung unzersetzt. In alkoholischer Lösung mit Salzsäure erhitzt, zersetzt sie sich nach mehrstündigem Kochen. Die eben geschilderte Benzoylverbindung ermöglicht die Abscheidung des Tetramethylendiamins aus dem Harne.

II. Pentamethylendiamin (Cadaverin), $C_5H_{14}N_2$. 1. Die freie Base bildet eine syrupöse Flüssigkeit von eigenthümlichem spermaähnlichen Geruch, welche an der Luft raucht, in einer Kältemischung krystallinisch erstarrt, bei gewöhnlicher Temperatur wieder schmilzt und bei 178—179° siedet. Mit fixen Alkalien destillirt sie unzersetzt, leicht löslich im Wasser, schwer im Alkohol, sehr schwer in Aether; an der Luft zieht sie begierig Kohlensäure an und erstarrt dabei krystallinisch. Mit Salzsäure und Schwefelsäure bildet sie als zweisäurige Base neutrale krystallisirende Salze, löslich in Wasser, Weingeist und Aetheralkohol, unlöslich im absoluten Alkohol und Aether.

2. Das Chloroplatinat, $C_5H_{14}N_2$, H_2PtCl_6, bildet rothgelbe Krystalle, schwer löslich im Wasser. Das Pikrat bildet dünne gelbe Nadeln oder Tafeln, fast unlöslich im Wasser, die bei 221° C. schmelzen.

3. Das Dibenzoyl-Pentamethylendiamid, $C_5H_{10}(NH.CO.C_6H_5)_2$ (v. Udránszky und Baumann), wird in gleicher Weise wie die entsprechende

Verbindung des Tetramethylendiamins erhalten, es krystallisirt in Nadeln und Plättchen, die bei 129—130° C. schmelzen und die sich in ihren Löslichkeitsverhältnissen ähnlich der entsprechenden Verbindung des Tetramethylendiamins verhalten, immerhin so, dass die Trennung der Benzoylverbindungen der beiden Diamine aus einer Aetheralkohollösung gelingt. Auch ist das Dibenzoyl-Pentamethylendiamin im Wasser unlöslicher als die entsprechende Tetramethylenverbindung. Erstere Verbindung wird durch concentrirte Schwefelsäure gelöst und daraus mit Wasser unverändert gefällt, durch verdünnte Säuren und Alkalien wird sie beim Kochen nicht verändert, erst wenn sie mit concentrirter Salzsäure in alkoholischer Lösung tagelang gekocht wird, tritt Spaltung derselben ein.

Nachweis. Zur Abscheidung des Cadaverins und Putrescins aus dem Harne werden nach v. Udránszky und Baumann 1500 Ccm. Harn mit 200 Ccm. Natronlauge von 10% und 20—25 Ccm. Benzoylchlorid so lange geschüttelt, bis der Geruch nach diesem verschwunden ist. Dabei entsteht ein gelblichweisser Niederschlag, in dem die unlöslichen Phosphate, ferner die Benzoylverbindungen der normalen Kohlenhydrate und des grösseren Theiles der Diamine enthalten sind; ein geringerer Theil der Diamine bleibt in der salzhaltigen Flüssigkeit in Lösung. Der Niederschlag wird mit Weingeist digerirt und das bräunliche Filtrat nach dem Verdunsten auf ein kleines Volumen, in das etwa 30fache Volumen kalten Wassers gegossen, worauf sich die Benzoyldiamine in nadelförmigen Krystallen abscheiden. Nach ein- oder mehrtägigem Stehen wird der Niederschlag von der milchig-trüben Flüssigkeit abfiltrirt und so lang mit Wasser gewaschen, bis das Filtrat ganz klar abläuft. Die Trübung rührt von den Benzoylverbindungen der Kohlenhydrate her. Man löst dann nochmals in Weingeist und fällt wieder durch Wasser.

Um den in Lösung gebliebenen Antheil der Diamine zu gewinnen, wird das Filtrat mit Schwefelsäure angesäuert, mit Aether dreimal ausgeschüttelt, der Aetherrückstand noch vor dem Erstarren in so viel 10procentige Natronlauge eingetragen, als zur Neutralisation erforderlich ist, die erhaltene Flüssigkeit mit den 3—4fachen Volumen derselben Lauge vermischt und in die Kälte gestellt. Es scheiden sich lange Krystallnadeln und -blättchen ab, die aus der Natriumverbindung des Benzoylcystins und den Bezoylverbindungen der Diamine bestehen. Man trennt beide nach dem Absaugen durch kaltes Wasser, worin letztere unlöslich sind.

Die aus dem Niederschlage und aus dem Filtrate erhaltenen Benzoylverbindungen der Diamine bilden eine Masse nadelförmiger Krystalle, die bei 120° C. sintern und über 140° schmelzen. Es liegt in solchem Falle (wie der niedere Schmelzpunkt zeigt) ein Gemenge der Benzoylverbindungen der beiden Diamine vor. Zur Trennung dieser wurden die Krystalle in wenig warmen Weingeist gelöst und mit den 20fachen Volumen Aether versetzt, wodurch die bei 173—176° schmelzende Benzoylverbindung des Putrescins auskrystallisirte, die des Cadaverins in Lösung blieb. Bei Verdunsten ihrer Lösung krystallisirte auch diese. Durch Umkrystallisiren mit Weingeist erhält man beide Verbindungen rein.

Stadthagen und L. Brieger isolirten das von ihnen im Harne bei Cystinurie[1]) gefundene Cadaverin nach einem eigenen Verfahren als Pikrat.

§. 71. Leucin, $C_6H_{13}NO_2$.

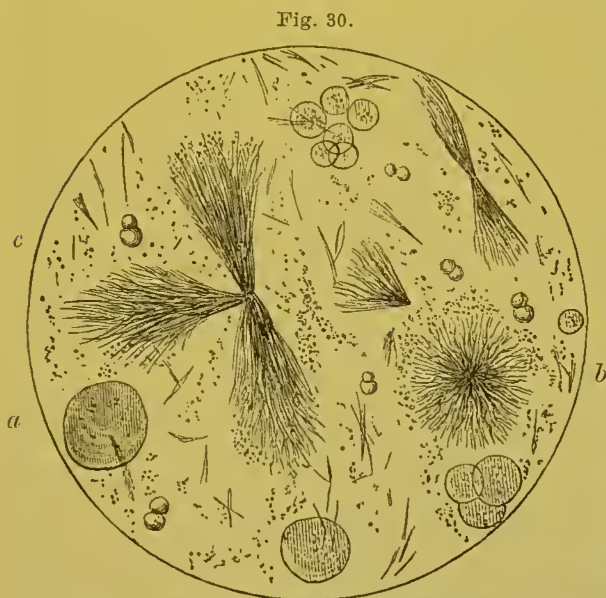
Das Leucin, Amidocapronsäure, $CH_2.NH_2.(CH_2)_4.COOH$, ist ein Spaltungsproduct der Eiweisskörper und anderer stickstoffreicher thierischer Substanzen, man erhält es in Gemeinschaft mit dem Tyrosin (s. den nächsten Paragraph) bei der Einwirkung von Fermenten, sowie von Alkalien und Säuren auf jene Stoffe. Das Leucin findet sich normal im Pankreas, in der Leber, in der Milz und in den Lymphdrüsen. Im Harne gehört das Auftreten von Leucin, zu den sehr

[1]) Berlin. klin. Wochenschr. 1889, pag. 345.

seltenen Erscheinungen, Frerichs fand es darin zugleich mit Tyrosin bei der acuten Lebererweichung, auch bei der acuten Phosphorvergiftung. Die Beobachtung, dass dasselbe auch bei Typhus und Blattern im Harne erscheine, bedarf noch der Bestätigung.

Das Auftreten von Leucin und Tyrosin im Harne hat die Bedeutung einer unvollkommenen Oxydation der Eiweisskörper, wobei es nur zur Bildung der als Vorstufe des Harnstoffes betrachteten Körper — Leucin, Tyrosin, Glycocoll — kommt, und die Bildung des Harnstoffes zu gleicher Zeit auf ein Minimum herabgesetzt ist. Allerdings wurde von Rosenstein ein Fall von acuter Leberatrophie beschrieben, in welchem die Harnstoffausscheidung bedeutend vermehrt war. Nach Hoppe-Seyler treten Leucin und Tyrosin nur „in gewissen Fällen von Lebererweichung“ auf, in den gewöhnlichen Fällen der sogenannten acuten Leberatrophie sind sie nicht auffindbar. Hiermit stimmen auch die Erfahrungen des Verfassers.

Fig. 30.



a Braune Scheibe von Leucin. *b* Nadeln von Tyrosin. *c* Doppelkugeln von harnsauerem Ammon.

Unter dem Mikroskope erscheint das Leucin, wie es sich im Sedimente ausscheidet, oder wie es im concentrirten Verdampfungsrückstande des Harnes im unreinen Zustande aufgefunden wird, in Form grosser, mehr oder wenig gelb bis gelbbräunlich gefärbter Kugeln (Fig. 30 *a*), die oft das Ansehen von grossen Fettkugeln vortäuschen. Hier und da bemerkt man an den Kugeln eine concentrische Streifung, auch feine Spitzen, welche an den Rändern hervorragen. Im reinen Zustande nach mehrmaligem Umkrystallisiren schiesst es in Drusen von weissen Blättchen oder Schuppen an, mit undeutlichen Contouren.

Chemisches Verhalten. 1. Das reine Leucin stellt eine weisse krystallinische, geruch- und geschmacklose Masse dar, die sich fettig anfühlt. Es löst sich schwer in kaltem Wasser, leichter in heissem; ist schwer löslich in Alkohol. Es löst sich in Säuren und Alkalien.

2. Das Leucin sublimirt vorsichtig auf 170° erhitzt, ohne vorher zu schmelzen (wichtige Reaction). Bei 180° zerfällt es in Kohlensäureanhydrid und Amylamin. Beim Schmelzen mit Aetzkali, sowie durch Berührung fauliger thierischer Stoffe zersetzt es sich in Valeriansäure, zugleich entstehen Wasserstoff und kohlensaueres Ammon.

3. Salpetersaueres Quecksilberoxyd fällt reine Leucinlösungen nicht. Versetzt man eine kochende Mischung von Leucin und Bleizuckerlösung vorsichtig mit Ammon, so scheidet sich die Bleiverbindung des Leucins in schönen schillernden Blättchen aus. Das Leucin bildet mit Säuren und mit Metallen gut krystallisirende Salze.

Nachweis. Nur sehr selten findet man im Harne bei acuter Leberatrophie ein grüngelbliches lockeres Sediment, welches hauptsächlich aus dem im nächsten Paragraph beschriebenen Tyrosin besteht, und aus welchem beim Verdunsten auf dem Objectgläschen auch zahlreiche Krystalle von Leucin zurückbleiben. Will man daher die Gegenwart des Leucins und Tyrosins im Harne constatiren, dann ist es am zweckmässigsten, ein Verfahren einzuschlagen, welches gestattet, die beiden Körper von einander zu trennen, und deren Existenz durch specielle Reactionen nachzuweisen.

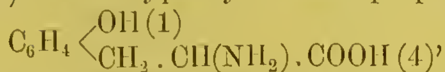
Zu diesem Zwecke fällt man den frisch gelassenen Harn mit Bleiessig, filtrirt und entbleit das Filtrat durch Einleiten von Schwefelwasserstoffgas. Die vom Schwefelblei abfiltrirte Flüssigkeit wird am Wasserbade bis zur Syrupconsistenz abgedampft, an einem kühlen Orte ruhig stehen gelassen, wobei sich Leucin und Tyrosin in gelbgefärbten, warzigen Massen und Krusten abscheiden. Zur Trennung beider löst man die von der Mutterlauge abgepressten Krystalle in kochendem Alkohol, filtrirt kochendheiss, bei dem Abkühlen scheidet sich das Leucin reichlich aus. Das Tyrosin ist im kochenden Weingeist nicht löslich, bleibt also bei dieser Behandlung im Rückstand. Das rohe Tyrosin wird aus kochendem Wasser oder aus einer schwach ammoniakalischen wässerigen Lösung umkrystallisirt und scheidet sich nach einigen Tagen in büschelförmigen Krystallen aus.

Behufs Reindarstellung des Leucins und Tyrosins kann man das Verfahren von Hlasiwetz und Habermann anwenden. Man löst das Gemenge von Beiden in kochendem Wasser unter Zusatz von ein wenig Ammoniak, versetzt die heisse Lösung so lange unter Umrühren mit Bleiessig, bis der entstehende Niederschlag nicht mehr bräunlich, sondern weiss herausfällt. Das Filtrat wird nahe zum Sieden erhitzt, mit verdünnter Schwefelsäure das Ammoniak gesättigt und das Blei ausgefällt, hierauf schnell filtrirt. Das schwer lösliche Tyrosin fällt beim Erkalten heraus. Die Lösung wird nun durch Schwefelwasserstoff entbleit und das Filtrat eingeengt und die siedende Lösung mit frisch gefälltem Kupferoxydhydrat im Ueberschuss kurze Zeit lang gekocht. Hierbei scheidet sich ein Theil des Leucins mit dem Kupferoxyd als Niederschlag aus, der andere Theil bildet mit demselben eine lazurblaue Lösung, welche beim Abdampfen und Stehenlassen himmelblaue Warzen der Leucinkupferverbindung ausscheiden lässt. Zertheilt man den Niederschlag in kochendem Wasser, fällt ferner das Kupfer mit Schwefelwasserstoff unter Zusatz von wenig Essigsäure und entfärbt das Filtrat von Schwefelkupfer mit Thierkohle, dann wird nach dem Abdampfen auf ein kleines Volum und Erkaltenlassen, das Leucin in ganz reinem Zustande gewonnen. In ganz gleicher Weise kann man auch aus der krystallisirten Leucinkupferverbindung das Leucin abscheiden.

Scherer's Probe auf Leucin. Hat man nur geringere Mengen von Substanz zur Verfügung und will dieselbe als Leucin constatiren, dann verdampft man eine kleine Portion derselben mit Salpetersäure vorsichtig auf dem Platinblech; bei Gegenwart von Leucin bleibt ein ungefärbter Rückstand, der mit einigen Tropfen Natronlauge erwärmt, je nach der Reinheit des Leucins sich mehr weniger gelb bis braun färbt und bei weiterem Erhitzen über der Flamme sich bald zu einem ölartigen auf dem Platinbleche ohne Adhäsion herumrollenden Tropfen zusammenzieht.

§. 72. Tyrosin, $C_9H_{11}NO_3$.

Das Tyrosin, Para-Oxyphenyl-α-Amidopropionsäure,



$$C_6H_4\left\langle\begin{matrix}OH\,(1)\\ CH_2\,.\,CH(NH_2)\,.\,COOH\,(4)\end{matrix}\right.$$

tritt als Begleiter des Leucins in allen Fällen auf, welche für die Entstehung desselben, pag. 264, angegeben wurden.

Es wird im Grossen durch Kochen von Hornspänen mit Schwefelsäure dargestellt, reichlich findet man es auch im heissen wässerigen Extract der norwegischen gamle ost, in grossen Mengen entsteht es auch bei der Einwirkung von Pankreasinfus auf aufgekochtes Fibrin.

Zur Darstellung des Tyrosins und zu dessen Trennung von Leucin, wird das beim Leucin (§. 71) angegebene Verfahren benützt.

Chemisches Verhalten. 1. Das reine Tyrosin bildet sehr feine farblose seidenglänzende Nadeln ohne Geschmack und ohne Geruch, die sich beim Erhitzen unter Geruch nach verbranntem Harne zersetzen. Es ist schwer löslich im kalten Wasser, unlöslich im Alkohol oder Aether. Aus heissem Wasser krystallisirt es nach dem Erkalten desselben beinahe vollständig aus.

2. In Lösungen ätzender und kohlensauerer Alkalien, sowie in Mineralsäuren löst es sich leicht. In Essigsäure ist es schwer löslich.

3. Durch Salpetersäure wird es zu Nitrotyrosin umgewandelt, welches sich im Ueberschuss der Säure als salpetersaueres Nitrotyrosin in Form eines gelben Krystallpulvers ausscheidet und durch Zusatz von Alkalien mit dunkelrother Farbe gelöst wird.

4. Versetzt man eine kochend heisse Lösung von Tyrosin mit einer Lösung von neutralem, salpetersauerem Quecksilberoxyd, so entsteht ein gelblichweisser voluminöser Niederschlag. Versetzt man denselben mit einigen Tropfen einer Mischung von viel Wasser und wenig rauchender Salpetersäure und erhitzt zum Kochen, dann färbt sich der früher weissliche Niederschlag bald dunkelroth.

Das Tyrosin erscheint unter dem Mikroskope in seidenglänzenden schneeweissen Massen, die aus langen glänzenden Nadeln bestehen (Fig. 30 *b*). Aus ammoniakalischer Lösung krystallisirt es oft in Kugeln, über deren Rand spitzige Krystalle herausragen. Beim Zerdrücken unter dem Deckgläschen zerfallen diese Kugeln in kleinere Nadeln, welche zu garbenartigen Gebilden krystallisirt sind, und zu kleineren Gruppen, in welchen die Nadeln kreuzförmig übereinander gelagert sind.

Nachweis. Piria's Probe auf Tyrosin. Wird Tyrosin in einer Porzellanschale mit einigen Tropfen concentrirter Schwefelsäure übergossen, so löst sich dasselbe bei gelindem Erwärmen mit vorübergehender rother Farbe auf. Sättigt man darauf nach dem Verdünnen mit Wasser die Säure durch eine Milch von kohlensauerem Baryt, kocht zur Zerstörung des saueren kohlensaueren Baryts und setzt zum Filtrat vorsichtig eine verdünnte neutrale Lösung von Eisenchlorid, so tritt eine schöne violette Färbung ein. Diese Reaction wird gestört, wenn dem Tyrosin grosse Mengen von Leucin beigemengt sind, doch ist sie für reine Tyrosinlösungen sehr empfindlich, so dass bei 6000facher Verdünnung die Farbe in einem gewöhnlichen Proberöhrchen noch lebhaft rosenroth erscheint.

Anhang.

I. **Unterschweflige Säure**, $S_2O_3H_2$, Thioschwefelsäure. Die unterschweflige Säure wurde von Schmiedeberg und Meissner als fast constanter Bestandtheil des Katzenharnes und als sehr häufiger

Bestandtheil des Hundeharnes nachgewiesen, Strümpell fand im Harne eines Typhuskranken unterschweflige Säure, wahrscheinlich als Alkalisalz darin enthalten. Der auf Zusatz von Silberlösung auftretende Niederschlag schwärzte sich schnell und auf Zusatz von Salzsäure zum Harn schied sich beim Stehen Schwefel aus. Eine annähernd quantitative Bestimmung ergab die bedeutende Ausscheidung von 2·25 Grm. unterschwefliger Säure in 24 Stunden. Nach Heffter kommt auch im normalen Menschenharn manchmal unterschweflige Säure vor, Salkowski hält dies nicht für erwiesen.

Chemisches Verhalten. Die unterschweflige Säure ist im freien Zustande nicht bekannt, sondern nur in Verbindung mit Basen.

1. Verdünnte Säuren bewirken in einer Auflösung der unterschwefligsaueren Salze in den ersten Augenblicken keine Veränderung, bald aber wird die Flüssigkeit trübe, es scheidet sich Schwefel ab und es tritt der Geruch nach Schwefelsäureanhydrid auf. $S_2O_3Na_2 + 2HCl = 2ClNa + S + SO_2 + H_2O$.

2. In einer wässerigen Lösung der unterschwefligsaueren Salze erzeugt eine Lösung von salpetersauerem Silberoxyd zunächst einen weissen Niederschlag aus unterschwefligsauerem Silberoxyd $S_2O_3Ag_2$ bestehend, dieser Niederschlag wird aber nach kurzer Zeit — beim Erhitzen augenblicklich — braun und endlich schwarz; es scheidet sich Schwefelsilber ab.

Nachweis nach Salkowski.[1]) Man destillirt den Harn nach Zusatz von 0·1 Volumen Salzsäure von 1·12 spec. Gew. bis auf $^1/_3$ oder $^1/_4$ ab. Beim Vorhandensein von unterschwefliger Säure tritt der durch die Zersetzung der unterschwefligen Säure frei gewordene Schwefel in Form eines fingerbreiten, gelblichweissen Beschlages am oberen Theile des Kühlrohres auf, während das Destillat schweflige Säure enthält. Bei Spuren erhält man nur einen bläulichweissen Hauch im Kühlrohr, der aber so charakteristisch ist, dass selbst noch $^1/_{20000}$—$^1/_{40000}$ unterschwefliger Säure in 100 Ccm. Flüssigkeit nachgewiesen werden kann. Mit dem Destillate kann man bei grösseren Mengen von schwefliger Säure die bekannten Reductionsproben mit Sublimat, Eisenchlorid und Permanganat anstellen, oder bei geringen Quantitäten die schweflige Säure durch Zink und Salzsäure in Schwefelwasserstoff überführen.

II. **Schwefelwasserstoff.** Wie auf pag. 133 erwähnt, kann man aus jedem normalen Menschenharn mit Zink und Salzsäure Schwefelwasserstoff entwickeln. Von klinischer Bedeutung ist nur das directe Vorkommen von Schwefelwasserstoff im Harne, die Hydrothionurie. Der im Harne vorkommende Schwefelwasserstoff kann durch eine Zersetzung von Eiweissstoffen im Harne, und zwar schon in der Blase bedingt sein, als deren Ursache man mit Ranke und Fr. Müller eine durch bestimmte Mikroorganismen bedingte Schwefelwasserstoffgährung des Harnes annehmen kann; in solchen Fällen geht die Hydrothionurie mit Cystitis, häufiger noch mit Pyelitis oder Pyelonephritis einher. In anderen Fällen, in denen das Auftreten von Schwefelwasserstoff im eiweissfreien Harne beobachtet wurde (Loebisch, Fr. Betz, Emminghaus), konnte der Schwefelwasserstoff nur durch Endosmose vom Darm aus in den Harn gelangt sein; eine solche tritt ein, wenn entweder so viel Schwefelwasserstoff im Darm angesammelt ist, dass daraus eine Autointoxication des Organismus mit Schwefelwasserstoff resultirt oder wenn die Darmwände auch die Blasenwände durch krankhafte Processe, eventuell Perforation,

[1]) Pflüger's Archiv. Bd. XXXIX, 209.

derartig verändert sind, dass sie den Uebertritt des Schwefelwasserstoffes aus der Darmhöhle zu dem in der Blase befindlichen Harn ermöglichen. Diese letztere Form der Hydrothionurie ist daher von übler prognostischer Bedeutung.

Nachweis. 1. Man bringt den zu prüfenden saueren Harn in ein Kölbchen, klemmt mittelst eines Korkes, welcher den Hals des Kölbchens verschliesst, in diesen einen Streifen Filtrirpapier, den man mit Bleizuckerlösung und Natronlauge befeuchtet hat, ein; die Schwärzung des Papieres weist auf die Gegenwart von Schwefelwasserstoff hin.

Ein mit einer Lösung von Nitroprussidnatrium und einem Tropfen verdünnter Natronlauge befeuchteter Papierstreifen färbt sich unter gleichen Verhältnissen durch SH_2 purpurroth.

2. Nach Fr. Müller lässt sich eine von Emil Fischer angegebene Reaction auch für den Harn verwenden. Man mischt einige Körnchen p-Amidodimethylanilin, einige Cubikcentimeter Wasser, einige Tropfen concentrirter Schwefelsäure und 1—2 Tropfen weingelber Eisenchloridlösung zusammen. Das Reagens wird über den auf Schwefelwasserstoff zu prüfenden Harn geschichtet. Wenn Schwefelwasserstoff vorhanden ist, bildet sich an der Berührungsschichte, häufig erst nach einigen Minuten, ein blauer Ring (Methylenblau).

III. **Pneumaturie.** Das Gaspissen wird durch Auftreten von freiem Gas in dem in der Blase befindlichen Harn bedingt. In solchen Fällen wird beim Harnlassen das Gas durch die Harnröhre entleert und der Harnstrahl durch ein gewisses Gepolter unterbrochen. Nur sehr selten führt die ammoniakalische Zersetzung des Harnes auch zu Pneumaturie. Bei der zur Bildung von Schwefelwasserstoff führenden Harnzersetzung wurde Pneumaturie noch nicht beobachtet. Nach Beobachtungen von Guiard, Thomas, Fr. Müller und Senator[1]) entsteht die Pneumaturie zumeist durch Zersetzung des zuckerhältigen Harnes bei Diabetes mellitus. Während in dem Falle von Fr. Müller das freie Gas des Harnes hauptsächlich aus Wasserstoff und sehr wenig Sumpfgas bestand, so dass man im Harn eine der Buttersäuregährung analoge Zersetzung des Zuckers annehmen konnte, bestand das Gas im Falle von Senator hauptsächlich aus Kohlensäure, so dass in diesem Falle der Eintritt der alkoholischen Gährung des im Harne vorkommenden Zuckers schon in der Blase stattgefunden haben musste.

IV. **Bauschproben des pathologischen Harnes.** Als Bauschproben möchte ich die bisher unfruchtbaren Versuche bezeichnen, durch das Verhalten des Harnes gegen einzelne Reagentien, das Vorhandensein anomaler Zustände bestimmter Art im Körper erschliessen zu können, und zwar ohne Kenntniss der Stoffe, welche an dem positiven Ausfall einer solchen Reaction mitwirken.

1. P. Ehrlich's Diazoreaction[2]), sie beruht auf der Voraussetzung, dass im Harne Stoffe vorkommen, welche wie Aldehyde, Phenole und Amine sich mit den Diazokörpern direct zu Farbstoffen verbinden. Fänden sich bei verschiedenen Krankheiten und in gewissen Stadien ihres Verlaufes solche Stoffe in grösserer Menge vor, dann

---

[1]) H. Senator, Ueber Pneumaturie im Allgemeinen und bei Diabetes mellitus insbesondere. Internationale Beiträge zur wissenschaftlichen Medicin. Virchow-Festschrift. 1891, Bd. III.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. V, pag. 285.

wäre das Auftreten bestimmter Färbungen des Harnes nach Zusatz von Diazobenzolsulfonsäure, $C_6H_4\langle{}^{SO_3}_{N=N}\rangle$, die sogenannte Diazoreaction für die Diagnose und Prognose jener Krankheiten verwerthbar.

Zur Ausführung der Reaction dient entweder eine ammoniakalische Lösung von Diazobenzolsulfosäure oder man benützt nach Ehrlich eine frisch bereitete Lösung dieser Säure in folgender Weise: Zu einer Lösung von 50 Ccm. Salzsäure in 1000 Ccm. Wasser wird 1 Grm. Sulfanilsäure hinzugefügt und 250 Ccm. dieses Sulfanilsäuregemisches mit 5 Ccm. einer $^1/_2$procentigen Lösung von Natriumnitrit gemengt. Mit diesem Reagens, das nach Ehrlich weder mit Traubenzucker noch mit Milchzucker Rothfärbung zeigt, werden stets gleiche Mengen von Harn gemischt und mit Ammoniak übersättigt. Normaler Harn nimmt dabei nur eine gelbe bis rothgelbe Färbung an, während gewisse pathologische Harne (bei Typhus, Lungentuberculose) eine carmin- oder scharlachrothe Färbung annehmen und einen grünen Niederschlag absetzen sollen.

Nach Penzoldt und Petri färben sich bei Verwendung concentrirter Lösungen der Diazobenzolsulfosäure die meisten Harne gesunder, sowie fiebernder und fieberfreier Kranken schön bordeauxroth und es lässt sich die Reaction keineswegs für diagnostische und prognostische Schlüsse verwerthen. Nach v. Jaksch hängt der Ausfall der Probe lediglich von der Anwesenheit des Acetons ab.

2. Jodzahl des Harnes. Die Fähigkeit des Harnes, freies Brom und Jod zu binden, ist schon lange bekannt. A. Jolles (Wien. med. Wochenschr. 1890, pag. 16) fordert zu dem Versuche auf, die jodbindende Kraft des Harnes semiotisch zu verwerthen. Er bezeichnet als Jodzahl des Harnes jene Zahl, welche angibt, wie viel Gramm Jod von 100 Grm. Trockensubstanz des Harnes aufgenommen werden.

Von den normalen Harnbestandtheilen sind es namentlich Harnsäure, Harnfarbstoffe und die Körper der aromatischen Reihe, die Phenole, welche Jod absorbiren. In von pathologischen Bestandtheilen freien Harnen schwankte die Jodzahl zwischen 4 und 5·5; durch Gallenfarbstoffe wird die Jodzahl erhöht. Das Vorhandensein von Eiweissstoffen erhöht die Jodzahl nicht, hingegen absorbiren die weissen Blutkörperchen vermöge ihrer alkalischen Reaction viel Jod, so erhöhen schon geringe Eitermengen die Jodzahl auf 16·18.

Man bringt 10 Ccm. des filtrirten Harnes in eine 100 Ccm. fassende, mit eingeriebenem Stöpsel versehene Flasche, fügt 4 Ccm. $^1/_{10}$ normale Jodlösung hinzu, lässt darauf an einem dunklen Orte 18 Stunden stehen. Sollte schon nach einigen Stunden Entfärbung der Mischung eintreten, so lässt man eine bestimmte Menge der Jodlösung zufliessen. Die Reaction ist nach 18 Stunden vollendet, nun wird mit $^1/_{10}$ Hyposulfitlösung und Anwendung von Stärke als Indicator zurücktitrirt. Die Trockensubstanz wird aus dem specifischen Gewichte unter Anwendung des Häser'schen Coefficienten (2·33) berechnet. Das Gewicht des von 10 Ccm. Harn absorbirten Jods = g; die Jodmenge, welche ein Liter absorbirt = g . 100, Trockensubstanz = T; demnach ist die Jodabsorption von 1 g Trockensubstanz = $= \frac{g \cdot 100}{T}$ und die von 100 g $= \frac{g \cdot 10.000}{T}$ oder Jodzahl $= \frac{g}{s-1} \cdot 4{\cdot}292$ (wobei s das specifische Gewicht des Harnes).

IV. Abschnitt.

Zufällige Harnbestandtheile.

Nachweis von Arzneimitteln und Giften im Harn.

Das Aufsuchen verschiedener als Arzneikörper oder als Gifte dem Organismus zugeführter Körper im Harne bietet grosses Interesse, nicht nur für den Biochemiker, sondern auch für den Pharmakologen und für den Kliniker. Ersterer erhält hierbei werthvolle Aufschlüsse über chemische Vorgänge im lebenden Organismus. Der Pharmakologe erfährt hierdurch Angaben über die Schnelligkeit der Aufnahme der Heilmittel und Gifte in den Kreislauf, über die Dauer der Abscheidung bei bestimmten Applicationsarten; er wird aus der Form, in welcher die fraglichen Körper ausgeschieden werden, Rückschlüsse auf die Art ziehen, in welcher diese Substanzen im Organismus zu der ihnen eigenthümlichen Wirkung gelangen. Für die klinische Anwendung gewisser Arzneistoffe ist es von Wichtigkeit, ob dieselben durch den Harn eliminirt werden oder nicht, namentlich gilt dies für jene Körper, welche, wie die chlorsaueren und salpetersaueren Alkalien und gewisse Alkaloide — Strychnin, Atropin, Digitalin — eine cumulative Wirkung äussern. Oft handelt es sich auch darum, durch den Harn die Fortexistenz eines früher gereichten Arzneimittels im Organismus — Quecksilber — nachzuweisen, ein anderesmal erfährt man hierdurch, ob gewisse Arzneimittel (Morphium, Rheum, Carbolsäure, Pyrogallussäure u. s. w.) angewendet wurden oder nicht. Auch benützen die Aerzte kleine Mengen im Harne leicht nachweisbarer Stoffe (z. B. Jodkalium) als Zusatz zu den Arzneien, um sich durch deren Nachweis auch von dem Einnehmen jener Arzneien von Seite des Kranken zu überzeugen.

Wir wollen im Nachstehenden den Nachweis der wichtigsten therapeutisch angewendeten Stoffe, soweit sie für die klinische Harnanalyse in Betracht kommen, schildern.

§. 73. Anorganische Körper.

1. **Chlorsaueres Kali, Kal. chloricum,** $KClO_3$. *a)* Um die Gegenwart von chlorsauerem Kali im Harn nachzuweisen, säuert man den Harn, welcher, wenn er sehr stark gefärbt ist vorher mit Wasser verdünnt werden muss, mit Salzsäure an und versetzt ihn mit einer frisch bereiteten Lösung von Jodkaliumstärkekleister. Bei gelindem Erwärmen wird zunächst aus chlorsauerem Kali und Salzsäure, Chlor entwickelt, welches weiterhin Jod frei macht; durch dieses wird die stärkehältige Flüssigkeit gebläut.

b) Man versetzt den Harn mit einigen Tropfen blauer Indigolösung, fügt dann ein wenig Schwefelsäure hinzu, und tropft vorsichtig eine Lösung von schwefliger Säure oder eines schwefligsaueren Alkalis zu; ist Chlorsäure vorhanden, so wird diese durch die schweflige Säure zu Chlor reducirt, welches das Gemisch augenblicklich entfärbt.

Zur Bestimmung der Chlorsäure versetzt man den Harn mit einer Lösung von salpetersauerem Silber so lang ein Niederschlag entsteht und filtrirt. Das Filtrat enthält das chlorsauere Silber mit einem Ueberschuss von salpetersauerem Silber. Den Ueberschuss an Silber entfernt man durch Zusatz von chlorfreiem Natrium- oder Kaliumcarbonat bis zur alkalischen Reaction. Man filtrirt und versetzt die Lösung des chlorsaueren Alkalis hierauf mit einer hinreichenden Menge reinen Eisenvitriols, übersättigt stark mit chlorfreier. Kalilauge, kocht längere Zeit, filtrirt das entstandene Eisenoxyduloxydhydrat ab, wäscht, säuert das Filtrat mit Salpetersäure an und fällt das der Chlorsäure entsprechende Chlor mit Silberlösung (C. Stelling).

2. **Bromalkalien.** Aus den Bromalkalien wird das Brom durch Chlorwasser freigemacht und hierauf von Chloroform oder Schwefelkohlenstoff aufgenommen, welches erstere sich dabei gelb, letzteres rothgelb färbt. Wegen der Eigenthümlichkeit des Harnes, freies Brom leicht zu binden, und auch weil im Harne besonders bei Gegenwart von wenig Brom die gelbe Färbung des in Chloroform, beziehungsweise Schwefelkohlenstoff gelösten Broms nicht sehr auffällt, wird der Nachweis der Bromalkalien im Harne mit grösserer Sicherheit nach Veraschung desselben geführt.

Man verdampft 500—1000 Ccm. Harn mit 3 Grm. Aetznatron oder kohlensauerem Natron, verascht den Rückstand, löst mit wenig Wasser, filtrirt, neutralisirt mit verdünnter Schwefelsäure und benützt die Lösung zu folgenden Proben:

1. Eine Probe der Lösung versetzt man mit Chlorwasser, füllt Aether hinzu und schüttelt kräftig. Das frei gewordene Brom wird von dem Aether aufgenommen und derselbe scheidet sich gelb gefärbt ab. Wird die Aetherschicht mittelst einer Pipette abgehoben und in einer anderen Proberöhre mit Natron- oder Kalilauge geschüttelt, so wird sie wieder farblos.

2. Man versetzt eine andere Probe mit Chlorwasser, einigen Tropfen Schwefelkohlenstoff oder Chloroform und schüttelt tüchtig durch; bei Gegenwart von Brom scheiden sich diese mit rothgelber, beziehungsweise gelber Farbe ab.

3. **Jodalkalien.** Die Proben sind zumeist im Harn direct ausführbar.

1. Man versetzt die nativ sauere oder eventuell angesäuerte Harnprobe in der Eprouvette mit ein paar Tropfen rother rauchender Salpetersäure (oder mit wenig salpetrigsauerem Kali und verdünnter Schwefelsäure) oder mit einigen Tropfen frisch bereiteten Chlorwassers, setzt Chloroform oder Schwefelkohlenstoff hinzu und schüttelt. Die salpetrige Säure ebenso wie das Chlor machen aus den Jodalkalien Jod frei. Das Jod wird vom Chloroform oder vom Schwefelkohlenstoff aufgenommen, welche beide nach dem Absitzen violett gefärbt erscheinen.

2. Man tränkt einen Streifen Fliesspapier mit Stärkekleister (1 Th. Stärke mit 50—100 Th. Wasser gekocht), giesst über die eine Hälfte einige Tropfen des zu prüfenden Harnes und hängt den Streifen in den Hals eines kleinen Kölbchens, auf dessen Boden sich etwas rauchende Salpetersäure befindet. Bei Anwesenheit von Jodkalium färbt sich die mit dem Harne begossene Stelle des Streifens durch Bildung von Jodstärke blau.

Kann man im Harn nur sehr geringe Mengen von Jodmetallen als vorhanden annehmen oder handelt es sich darum, etwaige Substanzen, welche das Jod in organischer Bindung enthalten (Jodoform), im Harne nachzuweisen, dann wird man den Harn in der Weise, wie bei „Bromalkalien" angegeben, veraschen und in der Lösung der Harnasche, nachdem dieselbe mit verdünnter Schwefelsäure neutralisirt wurde, nach 1. und 2. auf Jod prüfen.

Bestimmung des Jods. Von den vielen hierfür angegebenen Methoden wäre die von Hilger durch Titriren mit Palladiumchlorürlösung am einfachsten ausführbar; bei deren Anwendung direct im Harne werden jedoch auch organische Bestandtheile desselben als Palladiumverbindungen gefällt. Hingegen lässt sich gegen die Brauchbarkeit der Methode in der Lösung der Harnasche, nachdem diese mit Salzsäure angesäuert worden, nichts einwenden.

Es werden 10—20 Ccm. Palladiumchlorürlösung je nach den Jodmengen des zu prüfenden Harnes, in einem Glaskolben mit eingeschliffenem Glasstöpsel im Wasserbade erhitzt und von der jodhältigen, zuvor mit Salzsäure angesäuerten Lösung der Harnasche, die auf ein bestimmtes Volumen gebracht wurde, so viel zugesetzt, bis sämmtliches Palladium als Jodür abgeschieden ist. Heftiges Umschütteln der Mischung beschleunigt sehr die Abscheidung; kleine Proben von Zeit zu Zeit abfiltrirt, mit einigen Tropfen der zu prüfenden Lösung versetzt, zeigen beim Erhitzen durch die stattfindende neue Trübung oder durch Klarbleiben, ob die Reaction beendigt ist oder nicht. Als Titrirflüssigkeit benützt man eine Chlorpalladiumlösung, von der 10 Ccm. = 0·010 Jod entsprechen; man stellt den Titer dieser Lösung mittelst einer Jodkaliumlösung, von welcher 1 Ccm. = 1 Mgrm. Jod anzeigt, bereitet durch Auflösen von 1·308 Grm. reinem Jodkalium in einem Liter Wasser.

4. **Arsen** ist im Harn sowohl bei der acuten als chronischen Arsenikvergiftung, ferner bei medicinalem Gebrauch der Arsenikpräparate auffindbar. Zum Nachweis desselben im Harn hat Reichardt folgende expeditive Methode angegeben.

In den schwach angesäuerten Harn wird Schwefelwasserstoffgas bis zur Sättigung eingeleitet, der entstandene Niederschlag wird nach vollständiger Abscheidung auf dem Filter gesammelt, ausgewaschen und mit Bromwasser ausgelaugt, wobei Schwefelarsen in Lösung geht. Die Lösung giesst man in einen Marsh'schen Apparat, in welchem

aus reinem Zink und reiner Schwefelsäure Wasserstoffgas in mässigem Strom entwickelt wird, und leitet das Gas in eine sauere Lösung von Silbernitrat (0·1—0·2 Grm. Silbernitrat, 2 Grm. Salpetersäure auf 10 Ccm. Wasser); enthält das entweichende Gas Arsenwasserstoff, dann wird das Silberoxyd reducirt und das Arsen zu arsenige Säure oxydirt, in der Flüssigkeit entsteht ein schwarzbrauner Niederschlag von metallischem Silber oder es setzt sich an der Spitze des in der Flüssigkeit eintauchenden Rohres ein spiegelnder Anflug von metallischem Silber an. Nach dem Absetzen des Silberniederschlages setzt man zur Lösung Bromwasser im Ueberschuss, filtrirt vom Bromsilber ab, erwärmt bis die gelbe Farbe der Lösung verschwunden ist und fällt die Arsensäure mittelst Ammoniak im Ueberschuss und Magnesiamischung als arsensauere Ammoniakmagnesia. Nach 12—24 Stunden wird der ausgeschiedene Niederschlag abfiltrirt, gewaschen, geglüht und gewogen. Mittelst dieser Methode ist 0·0014 Mgrm. arsenige Säure im Tagesharne nachweisbar und 1—5 Mgrm. bestimmbar.

5. **Quecksilber.** Der Nachweis des Quecksilbers im Harne wurde namentlich durch E. Ludwig's Methode[1]) zu einer leicht ausführbaren und sichere Resultate liefernden chemischen Operation gemacht. Das Princip derselben beruht darauf, dass das Quecksilber aus seiner Lösung durch ein sehr fein vertheiltes Metall, wie z. B. Zink oder Kupfer, mit dem das Quecksilber ein Amalgam liefert, abgeschieden wird. Aus dem amalgamhältigen Metallpulver wird das Quecksilber beim Erhitzen desselben in Dampfform abgetrennt, von einem Gasstrome weitergeführt und schliesslich der in entsprechender Weise condensirte Quecksilberdampf in das charakteristische, leicht erkennbare Quecksilberjodid umgewandelt.

Ausführung. Etwa 500 Ccm. Harn werden mit 1—2 Ccm. Salzsäure, mindestens 0·04 Volumen concentrirter Salzsäure (Winternitz) angesäuert, auf 50—60° C. in einem Becherglas erwärmt und nun unter Umrühren ungefähr 3 Grm. Zinkstaub oder die entsprechende Quantität von fein vertheiltem Kupfer eingetragen. Das Umrühren wird während einer halben Minute fortgesetzt, worauf man die Flüssigkeit der Ruhe überlässt, damit sich das Metallpulver möglichst gut absetzen kann. Nach dem Sedimentiren wird die Flüssigkeit möglichst vollständig vom Niederschlage abgegossen, der letztere mit heissem Wasser auf ein kleines Filter gespült und dort mit heissem Wasser gut ausgewaschen. Das nasse Filter sammt dem Niederschlage wird vom Trichter genommen, auf eine flache Schale aus Glas oder Porzellan der Niederschlag in möglichst dünner Lage ausgebreitet und bei 60° C. auf dem Wasserbade getrocknet. Nach längstens einer Viertelstunde ist das Metallpulver trocken und für die weitere Operation zur Trennung des Quecksilbers von Zink oder Kupfer geeignet.

Eine innen gereinigte, schwer schmelzbare Glasröhre von 8 bis 10 Mm. innerem Durchmesser wird, wie aus Fig. 31 ersichtlich, an einem Ende zugeschmolzen; nach dem Erkalten füllt man in dieselbe

[1]) Wien. med. Jahrb. 1877 und 1880.

den auf Quecksilber zu prüfenden Zinkstaub *a* ein, schiebt darauf in die Röhre einen nicht zu festen Pfropf aus Asbest *x* so weit ein, dass zwischen Zinkstaub und Asbest ein kleiner freier Zwischenraum bleibt (damit beim Horizontallegen der Röhre über dem Zinkstaub ein freier Canal zum Entweichen der Gase sich bilden kann), füllt dann grobkörniges Kupferoxyd *b* nach, schliesst dicht an dieses wieder einen Asbestpfropf *x* an, auf welchen dann noch eine Schicht von trockenem Zinkstaub *c* und in ganz geringer Entfernung von diesem wieder ein Asbestpfropf *x* folgen. Ist die Röhre in dieser Weise gefüllt, so wird sie wenige Centimeter neben dem letzten Asbestpfropf zu einer Capillare von 1—1·5 Mm. innerem Durchmesser ausgezogen, an deren Ende man vor der Lampe einen Wulst zum Anbringen einer Kautschukröhre formt.

Fig. 31.



Der vor der Capillare befindliche Zinkstaub hat den Zweck, das aus dem entgegensetzten Theile der Röhre beim Erhitzen kommende Wasser zu zerlegen, also zu verhindern, dass in der Capillare sich Wassertropfen condensiren; dieser Zinkstaub muss vollkommen wasserfrei sein, deshalb wird er vor dem Gebrauche in einem bedeckten Porzellantiegel ziemlich stark erhitzt; dabei muss man jedoch Acht haben, dass die Hitze nicht zu hoch steigt, weil sonst der Zinkstaub schmelzen und dadurch seine lockere Beschaffenheit verlieren würde. Man kann auf einmal eine grössere Menge von Zinkstaub durch Erhitzen entwässern und denselben in einem gut verschliessbaren Glase für mehrere Versuche aufbewahren.

Die Abtrennung des Quecksilbers geschieht nun folgendermassen: Zuerst werden die Schichten *c* und *b* erhitzt (das Kupferoxyd soll dabei dunkelroth glühend werden, der Zinkstaub nicht bis zum beginnenden Schmelzen kommen) und auch die Stelle bei *d* bis knapp zur Capillare erwärmt, damit sich dort das Quecksilber nicht condensiren kann, sondern gezwungen wird, sich in die Capillare *e* abzusetzen. Sind *c*, *b* und *d* genügend heiss geworden, so fängt man an, ganz behutsam die Stelle *a*, an welcher der quecksilberhältige Zinkstaub liegt, zu erwärmen und steigert die Hitze allmälig und nicht zu hoch, jedenfalls nicht bis zum Schmelzen des Zinks. Ist *a* 10—15 Minuten lang erhitzt, dann ist der grösste Theil des vorhandenen Quecksilbers nach *e* gewandert. Man sprengt nun die Röhre bei *d* ab, indem man einen Tropfen kalten Wassers auffallen lässt, bringt in den an die Capillare grenzenden, weiten Theil der Röhre bei *d*, so lange er noch heiss ist, einige Körnchen Jod und verbindet *f* mit einem langsam wirkenden Aspirator, der die Joddämpfe durch die ganze Capillare durchzusaugen hat. Ist alles überschüssige Jod verdampft, so sieht man, wenn die vorhandene Quecksilbermenge nicht allzu gering war, an einer oder der anderen Stelle der Capillare schon fertiges Jodquecksilber als rothen Belag;

kann man einen solchen nicht wahrnehmen, so sucht man die in der Capillare etwa zerstreuten Spuren des Jodquecksilbers an einer Stelle zu concentriren, um sie deutlich sichtbar zu machen; zu diesem Behufe wird die Capillare über einer sehr kleinen Flamme erhitzt, indem man sie allmälig in der Richtung von *d* gegen *f* durch das Flämmchen zieht, bis man nahe bei dem Wulste *f* anlangt, dort wird dann das etwa vorhandene Jodquecksilber sich concentriren und als rother Ring in der Capillare sichtbar werden.

Condensirtes Jod, welches die Erkennung des Quecksilberjodids erschwert, wird mit Aether vorsichtig aus der Capillare gespült. Das Jodid erscheint unter der Lupe krystallinisch; zumeist entsteht vorerst gelbes Jodid in rhombischen Tafeln, welches wegen seiner blassen Farbe schwer erkennbar ist; dasselbe geht aber beim Liegen in das Octaëder bildende rothe Jodid über, welches schon mit freiem Auge erkennbar ist.

Die Destillation des Quecksilbers kann auch mit Hilfe eines aus einem Gasometer zugeführten Luftstromes in einem beiderseits offenen Rohre ausgeführt werden. Wird überdies der als *e* bezeichnete Theil des Rohres U-förmig gekrümmt, so kann man das bei der Destillation erhaltene Quecksilber auch wägen.[1]) Die Beschickung des nunmehr an beiden Enden offenen Rohres wird zu dem Behufe in der Weise modificirt, dass der quecksilberhältige Zinkstaub bei *a* auch gegen den Gasometer hin durch einen Asbestpfropf abgegrenzt wird, ferner wird bei *c* statt des getrockneten Zinkstaubes eine Schichte von frisch ausgeglühtem gebrannten Kalk in hanfkorngrossen Stücken vorgelegt, welche ebenfalls bei *x* durch den Asbestpfropf abgeschlossen ist. Gleich vom Beginn der Destillation an wird ein langsamer Luftstrom durch das Rohr geleitet. Wenn Kalk und Kupferoxyd glühen, erhitzt man auch den Zinkstaub, jedoch nicht bis zum Glühen; nach einstündigem Erhitzen ist alles Quecksilber im U-Rohre angesammelt, daneben zumeist auch eine geringe Menge Wasser, die man entfernt, indem man durch das abgesprengte U-Rohr mit der Bunsen'schen Pumpe Luft durchsaugt, welche durch Baumwolle filtrirt ist.

Das Quecksilber findet sich in dem U-Rohre in ganz reinen Tröpfchen und kann nach dem Trocknen zur Wägung gelangen. Ist das Rohr mit dem Quecksilber gewogen, so wird es erhitzt und mit einem Blasebalg Luft durch dasselbe geblasen, bis alles Quecksilber entfernt ist, dann erkalten gelassen und wieder gewogen. Aus der Gewichtsdifferenz erfährt man die Menge des abgeschiedenen Quecksilbers.

Nach diesem Verfahren lassen sich 0·1 Mgrm. Quecksilber in einem halben Liter Harn sicher nachweisen, beziehungsweise bestimmen.

Durch die Gegenwart von Jodiden soll nach Schillberg die Abscheidung des Quecksilbers als Amalgam verhindert werden; sind solche vorhanden, wird

---

[1]) E. Ludwig und weil. Dr. E. Zillner, Ueber die Localisation des Quecksilbers im thierischen Organismus nach Vergiftungen mit Aetzsublimat. Wien. klin. Wochenschr. 1889, 5 und 1890, 28—32.

der Harn nach Almén mit Alkalihydrat gefällt und der sich ausscheidende Phosphatniederschlag, welcher das Quecksilber enthält, mit Wasser jodfrei gewaschen. Hierauf wird der Phosphatniederschlag in Salzsäure gelöst und die Lösung nach dem angegebenen Verfahren behandelt.

Die vorherige Abscheidung des Quecksilbers mittelst Phosphatniederschlag hat Almén für die Untersuchung von an Quecksilber sehr armen Harnen angegeben. Zu diesem Behufe versetzt er den zu prüfenden Harn mit etwas Zucker und Natronlauge und kocht das Gemenge. Das metallisch ausfallende Quecksilber setzt sich dabei mit dem Phosphatniederschlage ab.

Um aus thierischen Geweben das Quecksilber ohne Verluste für quantitative Bestimmungen in Lösung zu bringen, haben E. Ludwig und Ed. Zillner[1]) folgendes Verfahren benützt: Das zu untersuchende Organ wird verkleinert, gewogen und mit seinem gleichen Gewichte von 20procentiger Salzsäure in einem Kochkolben, auf den ein Liebig'scher Kühlapparat aufgesetzt ist, über freiem Feuer mehrere Stunden gekocht, bis alle festen Theile vollständig in Lösung gegangen sind; dies tritt bei Weichtheilen in ungefähr 2—3 Stunden ein, bei Knochen dauert es viel länger und sie beanspruchen auch mehr Salzsäure. Diese Operation erfordert wegen der dabei häufig auftretenden Siedepunktsverzögerungen und dann erfolgenden plötzlichen Dampfentwicklung besondere Aufmerksamkeit; es empfiehlt sich, sobald die Flüssigkeit in's Sieden gekommen ist, die Feuerung so zu reguliren, dass die Temperatur einige Grade unter dem Siedepunkte bleibt.

Der Schwefel der Eiweisskörper kann bei diesem Vorgange mit dem vorhandenen Quecksilber unlösliches Schwefelquecksilber bilden, welches, wenn man die Flüssigkeit filtrirt, verloren geht; um das Schwefelquecksilber in Lösung zu bringen, setzt man der auf etwa 60° C. abgekühlten Flüssigkeit einige Gramm chlorsaueres Kalium in kleinen Portionen zu 0·5 Grm. zu, wobei sich die dunkle Flüssigkeit aufhellt; man lässt abkühlen, bringt sie dann auf ein Filter und wäscht mit Wasser gut nach. Aus dem Filtrate (inclusive Waschwasser) ist nun das Quecksilber mit Zinkstaub zu fällen; man trägt in die durch das Waschwasser stark verdünnte Flüssigkeit einige Gramm (etwa 5 Grm.) Zinkstaub ein und rührt ungefähr 5 Minuten lebhaft um. Nach einigen Stunden, während welcher wiederholt umgerührt wird, trägt man eine zweite Portion Zinkstaub ein, welche wieder durch lebhaftes Umrühren mit allen Flüssigkeitstheilchen in Berührung zu bringen ist. Endlich lässt man absetzen, was bald vollständig erfolgt; die klare Flüssigkeit wird abgegossen und der Zinkstaub zuerst mit reinem Wasser, dann unter Zusatz einiger Tropfen Natronlauge, dann wieder mit reinem Wasser durch Decantation gewaschen, dann wird er auf einem Trichter über Glaswolle gesammelt, hier mit Alkohol vom Wasser befreit und im Luftstrome bei gewöhnlicher Temperatur so gut als möglich getrocknet. Der trockene Zinkstaub kann sammt der Glaswolle durch Nachspülen mit unbenütztem Zinkstaub von dem Trichter ohne Verlust in den Apparat gebracht werden, der zum Abdestilliren des Quecksilbers dient.

Behufs Nachweis jener giftigen Metalle, welche in organischer Bindung im Harn erscheinen, wie Blei, Kupfer, müssen die organischen Bestandtheile des Harnes früher zerstört werden. Man verwendet hierzu zweckmässig 1—2 Liter Harn, dampft diese auf ein geringes Volum ein, setzt pro Liter Harn 100 Ccm. reine Salzsäure und unter gelindem Erwärmen 5—10 Grm. chlorsaueres Kali in kleinen Portionen zu, bis die Flüssigkeit hellgelb und ein sich etwa bildender Bodensatz weiss geworden ist. Hierauf wird durch Eindampfen des Gemenges das überschüssige Chlor verjagt, der Rückstand in Wasser gelöst, die Lösung auf das ursprüngliche Volum des Harnes gebracht. Aus der Lösung werden die oben erwähnten Metalle nach den Regeln der analytischen Chemie abgeschieden.

---

[1]) l. c. a. a. O.

§. 74. Organische Körper.

1. **Aethylalkohol** geht nach dem Genuss grosser Mengen alkoholischer Getränke in den Harn über. Im zuckerhältigen Harn kann er nach der Entleerung, sehr selten auch schon in der Blase (pag. 269) durch Gährung entstehen. Er wird im Harndestillate nachgewiesen. Mit Jodkalium und Kali- oder Natronlauge bildet er Jodoform wie das Aceton (pag. 230), aber viel langsamer. Als charakteristische Reaction des Aethylalkohols dient die Darstellung des durch seinen Geruch leicht erkennbaren Benzoesäureäthyläthers. Versetzt man verdünnten Alkohol mit Benzoylchlorid, so bildet sich rasch Benzoesäureäthyläther, setzt man nun noch Kalilauge bis zur alkalischen Reaction hinzu und erwärmt, dann wird das überschüssige Benzoylchlorid in geruchloses Kaliumbenzoat übergeführt, während der Geruch des Benzoesäureesters deutlich erkennbar wird. Die Reaction ist noch bei 1 pro Mille Alkoholgehalt deutlich wahrnehmbar.

2. **Chloroform** erscheint zum Theil unverändert im Harne wieder. Der chloroformhältige Harn reducirt Fehling'sche Lösung beim Kochen. Zur weiteren Prüfung wird durch den auf 50° C. erwärmten Harn ein Luftstrom geleitet, der die entwickelten Dämpfe durch eine roth glühende Röhre aus hartem Glas, welche mit einem Liebig'schen Kugelapparat verbunden ist, weiter führt. Das bei der Zersetzung der mitgeführten Chloroformdämpfe freigewordene Chlor wird in dem mit Silberlösung gefüllten Liebig'schen Kugelapparat absorbirt und als Chlorsilber gewogen, aus dessen Gewicht die Menge des vorhanden gewesenen Chloroforms berechnet wird.

Man kann auch den auf 50° erwärmten Harn mit einem Strom von Kohlensäure destilliren, das Destillat in einer Vorlage condensiren und mit demselben eine der folgenden Proben ausführen:

a) Die Isocyanphenylreaction (A. W. Hofmann's Carbylaminprobe). Sie beruht auf der Bildung des ekelhaft und betäubend riechenden Isocyanphenyls ($C \equiv N . C_6H_5$) aus Chloroform und Anilin auf Zusatz von alkoholischer Kalilösung. Man versetzt demnach das auf Chloroform zu prüfende Destillat mit einigen Tropfen Anilin und alkoholischer Kalilauge und erwärmt. Bei Gegenwart von Chloroform tritt Isocyanphenyl auf. Chloralhydrat gibt diese Reaction nicht.

b) Man löst etwas Thymol in Alkohol und Kalilauge, setzt von dem auf Chloroform zu prüfenden Destillate hinzu und erwärmt gelinde; ist Chloroform vorhanden, so tritt eine dunkelviolette Färbung der Probe ein (Vitali). Bei Anwendung von β-Naphthol statt Thymol zeigt die Probe vorübergehende Blaufärbung (Lustgarten).

3. **Chloralhydrat** in den Körper eingeführt, geht in den Harn beinahe gänzlich als Urochloralsäure $C_8H_{11}Cl_3O_7$ (pag. 100) über, die Ausscheidung pflegt schon nach 24 Stunden beendet zu sein. Urochloralsäurehältiger Harn reducirte alkalische Kupferlösung, aber nicht alkalische Wismuthlösung und dreht die Ebene des polarisirten Licht-

strahles nach links. Zur Darstellung der Urochloralsäure aus solchem Harne verfährt man nach R. Külz[1]) in folgender Weise.

Der Tagesharn wird zum Syrup abgedampft, nach dem Erkalten mit verdünnter Schwefelsäure stark angesäuert und mit einem Gemisch von 2 Th. Aether und 1 Th. Alkohol zweimal kräftig ausgeschüttelt. Der nach dem Verjagen des Aetheralkohols bleibende Rückstand wird in wenig Wasser gelöst, die Lösung mit Bleizucker gefällt und vom Niederschlage abfiltrirt. Aus dem Filtrate wird nun die Urochloralsäure durch Bleiessig gefällt, das Bleisalz durch Schwefelwasserstoff zerlegt und die vom Schwefelblei abfiltrirte und von Schwefelwasserstoff befreite Lösung mit Barytwasser neutralisirt und auf ein kleines Volum eingedampft. Das Barytsalz wird durch die gerade ausreichende Menge verdünnter Schwefelsäure zerlegt und die von Bariumsulfat abfiltrirte Flüssigkeit zunächst vorsichtig auf dem Wasserbad, dann im Vacuum über Schwefelsäure bis zur Krystallisation eingeengt. Die Krystallmasse wird mit Aether wiederholt ausgekocht, aus den vereinigten ätherischen Lösungen der grösste Theil des Aethers wieder abdestillirt; aus der auf ein kleines Volum gebrachten ätherischen Lösung krystallisirt die Urochloralsäure in farblosen, seidenglänzenden Nadeln, die bei 142° C. schmelzen.

Die Urochloralsäure reducirt alkalische Kupferlösung, zeigt Linksdrehung und nach dem Schmelzen mit Salpeter und Soda die Chlorreaction.

4. **Carbolsäure** (Phenol), Nachweis im Harn, s. pag. 106.

5. **Acetanilid**, Antifebrin, $C_6H_5 . NH(CH_3 . CO)$. Es erscheint im Harn in Form von Aethersäuren, und zwar als Paramidophenol- und Acetylparamidophenolschwefelsäure (K. A. H. Mörner), auch als Glycuronsäureverbindung (pag. 100). Der Nachweis des Antifebrins im Harn beruht daher auf dem des Paramidophenols (Fr. Müller). Man kocht den Harn mit $^1/_4$ seines Volumens concentrirter Salzsäure und fügt nach dem Erkalten der Probe einige Cubikcentimeter 3procentiger Carbolsäurelösung und einige Tropfen verdünnter Chromsäurelösung (oder Chlorkalk, oder Eisenchlorid) hinzu. Bei Gegenwart von Paramidophenol wird die Flüssigkeit zwiebelroth und nach dem Uebersättigen mit Ammoniak das Filtrat prachtvoll blau (Indophenolprobe).

Schüttelt man den angesäuerten Harn mit Aether, dann gibt der Rückstand des Aetherauszuges, in Wasser gelöst, überdies auch die Isocyanphenylreaction (pag. 278). Man erwärmt die Probe mit starker Kalilauge, fügt etwas Chloroform hinzu und erwärmt weiter. Es entwickelt sich der widerliche Isocyanphenylgeruch.

Die Farbe des Harnes wird durch Antifebrin nicht verändert, wegen seines Gehaltes an gepaarten Glycuronsäureverbindungen ist der Antifebrinharn linksdrehend und reducirt alkalische Kupferoxylösung.

6. **Acetphenetidin**, Phenacetin, $C_6H_4 \langle {}^{OC_2H_5}_{NH(CH_3 . CO}$ Oxyäthylacetanilid wird im Harn zum Theil als Phenetidin, theilweise als Paramidophenol abgeschieden. Demgemäss zeigt auch der Phenacetinharn die Indophenolprobe (s. bei Acetanilid). Nach Einnahme grösserer Menge Phenacetin zeigt der Harn intensiv gelbe Färbung, welche nach Zusatz oxydirender Substanzen, Eisenchloridlösung — allmälig in braunroth und nach längerem Stehen in Schwarzgrün übergeht. Für den directen Nachweis im Harn gibt Fr. Müller

[1]) Pflüger's Arch. XXXIII, 221.

eine Methode an, welche auf die Ueberführung des Phenctidins in eine Diazoverbindung beruht, die mit α-Naphthol oder mit Phenol charakteristische Färbungen gibt. Man setzt dem Harne 2 Tropfen Salzsäure und 2 Tropfen einer 1procentigen Natriumnitritlösung zu; auf weiteren Zusatz einer alkalischen wässerigen α-Naphthollösung und etwas Natronlauge tritt eine Rothfärbung auf, die bei Zusatz von Salzsäure in Violctt übergeht. Setzt man statt α-Naphthol Phenol zu, so entsteht in alkalischer Lösung eine citronengelbe, in saucrer eine rosarothe Färbung.

7. **Antipyrin**, Phenyldimethylpyrazolon. Nach reichlicher Antipyrinmedication sind die Aetherschwefelsäuren im Harne (beim Hunde mehr wie beim Menschen) vermehrt und der Harn zeigt nach Penzoldt gelbe bis blutrothe Färbung und Dichroismus (rothe Farbe im durchfallenden, grünliche im reflectirten Lichte), so dass eine Verwechslung mit bluthältigem Harn möglich ist. Auf Zusatz von verdünnter Eisenchloridlösung färbt sich der Harn allmälig purpurroth, die Färbung verschwindet durch Kochen nicht (Unterschied von Acetessigsäure), jedoch auf Zusatz von Säure. Aus dem mit Säure versetzten Harne geht in Aether eine Substanz über, die sich mit Eisenchlorid braun färbt (v. Jaksch). Kocht man den Harn mit Salzsäure, neutralisirt hierauf mit Natronlauge und destillirt, dann kann man im Destillate das Antipyrin nachweisen, indem dieses beim Zusatz von salpetrigsaucrem Natron und von Essigsäure bis zur schwach saueren Reaction eine grüne Färbung zeigt.

8. **Chrysophansäure**, s. bei Rheum und Senna (pag. 284).

9. **Salicylsäure**, Orthooxybenzoesäure, $C_6H_4<^{OH}_{COOH}$, geht in den Harn als Salicylursäure, als Aetherschwefelsäure, als Glycuronsäureverbindung und zum Theil auch unverändert über und ist darin schon nach $1/_2$ Stunde nachweisbar. Beim Zusatz von Eisenchlorid zeigt der salicylsäurehältige Harn zunächst eine Abscheidung von Ferriphosphat und bei weiterem Zusatz eine intensive blauviolette Färbung. Sicherer ist diese Probe, wenn man die Salicylsäure aus dem angesäuerten Harn mittelst Aether ausschüttelt und mit Eisenchlorid in der wässerigen Lösung des Aetherrückstandes prüft. Die gleiche Reaction zeigt auch Carbolsäure, doch lässt sich diese schon durch den Geruch im Harne erkennen.

Bei der Medication mit Salol enthält der Harn Salicylsäure und Phenol. Beide gehen aus dem angesäuerten Harn in einen 10procentigen alkoholhältigen Aether über. Schüttelt man die alkoholisch-ätherische Lösung mit so viel wässeriger Lösung von Natriumcarbonat durch, dass die Reaction alkalisch bleibt, dann geht die Salicylsäure, auch die Salicylursäure in die wässerige Flüssigkeit über, während das Phenol in der ätherischen Lösung zurückbleibt.

10. **Naphthalin.** Wird Naphthalin in Tagesdosen von mehreren Grammen genommen, so wird der Harn gewöhnlich einige Tage nach der Entleerung dunkler, manchmal schon sehr bald nach der Entleerung schwarzbraun (letzteres nach Lesnik und Nencki durch

die Anwesenheit von Dioxynaphthalinen). Derselbe zeigt folgendes Verhalten:

1. Probe mit Schwefelsäure nach Penzoldt. Man giesst etwas von dem zu prüfenden Harn in eine Eprouvette, leert denselben dann aus, so dass nur einige Tropfen darin zurückbleiben und fügt circa 1 Ccm. concentrirte Schwefelsäure hinzu. Der auf der Säure schwimmende Harn färbt sich — besonders deutlich an der Berührungsstelle beider Flüssigkeiten — schön dunkelgrün. Beim Schütteln geht die grüne Farbe auch in die Säure über, verschwindet hier aber nach längerem Stehen. Die Reaction beruht auf der Anwesenheit von α-Naphtholglycuronsäure.

2. Probe nach Edlefsen. Setzt man zu einer kleinen Probe von frischem Naphthalinharn einige Tropfen Ammoniak oder Natronlauge, so tritt unter leichter Bräunung desselben eine blaue Fluorescenz auf, welche an diejenige des Chinins oder des Petroleums erinnert, sie erscheint besonders deutlich, wenn man die Probe stark mit Wasser verdünnt. Diese Reaction deutet mit grosser Wahrscheinlichkeit auf die Gegenwart von β-Naphthol hin.

11. **Resorcin.** Der nach Darreichung von Resorcin durch den Magen entleerte Harn wird an der Luft bald dunkelfärbig, alkalischer Harn bald schwarz. Erst 12—48 Stunden nach Darreichung des Mittels erscheint der Harn wieder normal gefärbt. Das Resorcin wird im Harne als Aetherschwefelsäure ausgeschieden. Um es aus dem Harne zu isoliren, wird dieser auf 1/4 Volumen eingedampft, der Rückstand mit Schwefelsäure gekocht und nach dem Abkühlen mit Aether ausgeschüttelt. Der Rückstand des Aetherauszuges wird in Wasser aufgenommen, mit kohlensauerem Baryt gekocht, filtrirt, mit Thierkohle entfärbt, wieder filtrirt und auf dem Wasserbade verdunstet. Der Rückstand, in Wasser aufgenommen, zeigt folgende Reactionen:

1. Die Lösung wird durch Eisenchlorid tief violett gefärbt, sie reducirt beim Kochen ammoniakalische Silberlösung und Fehling'sche Lösung. Mit Bromwasser versetzt, entsteht krystallinisches Tribromresorcin.

2. Trockenes Resorcin mit Phtalsäureanhydrid auf 200° erhitzt, bis sich kein Wasser mehr entwickelt, bildet Fluorescëin. Die wässerige Lösung der Schmelze zeigt, mit Ammoniak versetzt, prachtvolle Fluorescenz, im auffallenden Lichte grün, bei durchfallendem Lichte goldgelbe Färbung.

Nach Edlefsen lässt sich das Resorcin im Harne direct durch folgende Reaction nachweisen: Versetzt man den Harn mit 3—4 Tropfen Chlorkalklösung und einigen Tropfen concentrirter Salzsäure, so wird er citronengelb; beim Schütteln mit Aether wird dieser ebenfalls gelb. Schichtet man den Aetherauszug über eine wässerige 4procentige Resorcinlösung unter Zusatz von einigen Tropfen Ammoniak, so wird die Resorcinlösung blaugrün, mit Salpetersäure kirschroth, und wenn man schüttelt, färbt sich der Aether roth.

12. **Tannin** geht nach innerlichem Gebrauch in Gallussäure über. Der Harn zeigt eine braungrünliche Verfärbung, welche bei Zusatz von einigen Tropfen Eisenchlorid bläulichschwarz wird. Macht man den Harn alkalisch, so wird er durch Sauerstoffabsorption bald braunschwarz bis schwarz. (S. auch C. Th. Mörner, Zur Kenntniss des Verhaltens der Gallus- und Gerbsäure im Organismus. Zeitschr. f. phys. Chemie. XVI, 255.)

13. **Fuchsin** geht als solches in den Harn über. Um Harn auf Fuchsin zu prüfen, wird derselbe mit Essigsäure angesäuert und mit Amylalkohol geschüttelt; das Fuchsin geht in diesen über, wodurch

er roth gefärbt erscheint. Hält man dann etwas rohe Seide in den Alkohol, so schlägt sich der Farbstoff vollständig auf diese nieder; giesst man einige Tropfen einer frisch bereiteten Lösung von schwefligsauerem Natron hinzu, so wird der Alkohol augenblicklich entfärbt.

14. **Copaivabalsam.** Ein Harn, welcher Copaivabalsam enthält, zeigt auf Zusatz von Salzsäure eine schöne rothe Färbung, die beim Erhitzen in Violett übergeht. Versetzt man solchen Harn mit Ammoniak oder Natronlauge, so tritt unter leichter Braunfärbung desselben eine blaue Fluorescenz auf. S. auch pag. 183.

15. **Alkaloide.** Die Alkaloide werden durch den Harn zum grössten Theile in unveränderter Form ausgeschieden, und zwar bald in kürzester Zeit nach der Aufnahme, wie dies namentlich für das Atropin und Muscarin gilt, oder nur langsam, wie dies nach der Einnahme von Strychnin, Morphin, theilweise auch von Chinin der Fall ist. Häufig kann der Harn nach einer Vergiftung ohne Weiteres dazu benützt werden, um den Nachweis des Giftes durch den physiologischen Versuch zu liefern. Noch bei einem Gehalt von 1 Th. Atropin auf 130.000 Th. Harn wirkt dieser auf das Katzenauge mydriatisch; so kann man auch mit dem Harne eines curarisirten Frosches einen zweiten vergiften und mit dessen Harn einen dritten u. s. w.

Der chemische Nachweis der Alkaloide setzt die Abscheidung derselben aus dem Harne voraus; das isolirte Alkaloid wird dann auf seine Specialreactionen geprüft. Eine directe Fällung desselben im Harne durch die allgemeinen Fällungsmittel der Alkaloide, durch Phosphormolybdänsäure, Kaliumquecksilberjodid u. s. w. ist nicht statthaft, weil die genannten Körper mit Eiweiss, mit Pepton, selbst mit normalen Bestandtheilen des Harnes ebenfalls Niederschläge bilden.

1. Nachweis von Morphin nach Dragendorff. Man verdampft 50—100 Ccm. Harn auf dem Wasserbade zur Trockne, nimmt den Rückstand mit absolutem Alkohol auf, filtrirt von den ausgeschiedenen Salzen ab, und verdunstet nun das alkoholische Filtrat. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen, filtrirt, und nun, um den Harnstoff zu entfernen, so lange mit kleinen Mengen Amylalkohol in der Wärme ausgeschüttelt, als dieser noch färbende Substanzen aufnimmt. Dieser Amylalkohol enthält noch kein Morphium, sondern nur Harnstoff. Man verjagt ihn aus der wässerigen Lösung auf dem Wasserbade, versetzt hierauf den Rückstand mit Ammoniak, wodurch das Morphium frei wird, und schüttelt nun 3—4mal mit Amylalkohol aus, verdampft die vereinigten Auszüge, oder entfernt den Amylalkohol durch Destilliren. Der Rückstand enthält das Morphin, mit welchem man folgende Reactionen ausführt.

1. Man löst den Rückstand in concentrirter Schwefelsäure, setzt wenig Wasser und ein Körnchen Kaliumbichromat hinzu. Es tritt, wenn Morphin zugegen, mahagonibraune Färbung auf (Otto).

2. Erhitzt man den in concentrirter Schwefelsäure gelösten Rückstand längere Zeit auf 100—150° C. und lässt wieder erkalten, so entsteht beim Mischen

mit sehr wenig Salpetersäure eine prachtvoll dunkelviolette Färbung, die sich am Saume mehrere Minuten hält, im Centrum aber bald in ein dunkles Blauroth übergeht (A. Husemann).

3. Versetzt man den Rückstand mit Fröhde's Reagens — eine etwa 0·2—0·3 Procent molybdänsaueres Natron enthaltende concentrirte Schwefelsäure — und rührt um, so entsteht bei Gegenwart von Morphin eine prachtvoll rothe Färbung, die nach einiger Zeit schmutziggrün wird und sich dann vom Rande her intensiv blau färbt.

4. Ist nur ein sehr geringer Rückstand geblieben, so löst man ihn in concentrirter Salzsäure und dampft nach Zusatz von einigen Tropfen concentrirter Schwefelsäure bei 100—120° C. ab. Bei Gegenwart von Morphin entsteht deutliche Purpurfärbung (Bildung von Apomorphin). Nach dem Verdampfen der Salzsäure fügt man eine neue Menge derselben hinzu und neutralisirt mit Natriumcarbonat, worauf eine an der Luft nicht veränderliche violette Färbung hervortritt, welche an Aether nichts abgibt. Auf Zusatz einiger Tropfen einer concentrirten Lösung von Jod in Jodwasserstoff geht das Violett in Grün über; die grüne Substanz ist in Aether mit Purpurfarbe löslich (Pellagri).

2. Nachweis von Chinin. *a)* Nach Personne: Um auf Chinin zu prüfen, versetzt man den Harn mit einer Tanninlösung, wodurch das Chinin gefällt wird. Man trennt von der Flüssigkeit und wäscht durch Decantiren und dampft nach Zusatz von gelöschtem Kalk auf dem Wasserbade zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit heissem Chloroform extrahirt. Nach dem Verdunsten der Chloroformlösung bleibt das Chinin als harziger Rückstand zurück, welcher durch verdünnte Schwefelsäure gelöst wird. Mit der Lösung führt man die folgenden Reactionen aus.

Man versetzt die Chininsalzlösung mit Chlorwasser. Die Mischung beider wird 1. durch sehr wenig Ammoniak roth, durch mehr Ammoniak unter Lösung des erst entstehenden Niederschlages smaragdgrün gefärbt; 2. durch gelbes Blutlaugensalz nach Zusatz einiger Tropfen Ammoniaklösung intensiv roth gefärbt.

b) Nach Vitali und E. Salkowski. Bei voraussichtlich nicht zu kleinen Mengen von Chinin im Harn verfährt man rascher, indem man 10—20 Ccm. Harn entweder mit Kalilauge oder Ammoniak alkalisch macht und das freigewordene Alkaloid durch Schütteln mit 5—10 Ccm. Aether in dieses aufnimmt. Die ätherische Lösung wird im Scheidetrichter vom Harn getrennt, und hierauf nach Zusatz von einem Tropfen Salzsäure verdunstet.

Mit dem Rückstand werden nach Zusatz von Chlorwasser die oben angegebenen Proben ausgeführt.

16. **Farb- und Riechstoffe.** Von praktischer Wichtigkeit ist der Nachweis der Farbstoffe von Rheum und von Senna — beziehungsweise der Chrysophansäure — und des Farbstoffes, der nach Gebrauch von Santonin im Harn auftritt. Diese Farbstoffe gehen sehr leicht in den Harn über und färben denselben im normalen saueren Zustande gelb, grüngelb bis bräunlich, wodurch eine Verwechslung mit Gallenfarbstoff immerhin stattfinden kann; im alkalischen Harn erscheint das Pigment des Santonins kirsch- bis purpurroth, das des Rheums mehr orange bis braunroth, wodurch ein Verdacht auf Blutfarbstoff entstehen kann.

Harne, welche die genannten Pigmente enthalten, verändern die Färbung beim Kochen nicht; versetzt man mit einer Mineralsäure, so werden sie heller lichtgelb. Fügt man zu einem Harn, der den Farbstoff von *Rheum* oder von *Senna* enthält, Aetzalkalien, so wird er prachtvoll scharlachroth, ebenso wenn er spontan alkalisch wird; auf Säurezusatz schwindet die Färbung wieder, während der *Santoninharn* nach Zusatz von Alkalien eine kirschrothe oder purpurrothe Färbung zeigt, auch diese Farbe schwindet auf Zusatz von Säuren und wird durch Alkalien wieder hergestellt.

Imm. *Munk* gibt für die *Unterscheidung des Rheum- und Santoninharnes*, sowie für die Erkennung der gleichzeitigen Anwesenheit beider Pigmente im Harn folgende Anhaltspunkte:

1. Die Röthung des Rheumharnes durch Alkalien ist beständig, während die des Santoninharnes innerhalb 24—48 Stunden verschwindet und nur bei der mit Natronlauge versetzten Probe häufig bis zu drei Tagen und darüber besteht. 2. Kohlensauere Alkalien erzeugen im Rheumharn prompte Röthung, während im Santoninharn nur langsam und allmälig die Farbenreaction auftritt. 3. Die durch Alkalien erzeugte Rothfärbung des Rheumharnes verschwindet unter der Einwirkung reducirender Mittel (Zinkstaub, Natriumamalgam), dagegen ist die Röthe des alkalischen Santoninharnes gegen Reduction resistent. 4. Barytwasser und Kalkmilch im Ueberschuss fällen im Rheumharn die Chrysophansäure mit dem Niederschlage aus, dessen rothe Farbe durch Auswaschen nicht entfernt wird; im Santoninharn dagegen bleibt das Pigment mit rother Färbung in Lösung.

Enthält demnach ein Harn gleichzeitig die Pigmente von Rheum und Santonin, so erhält man auf Zusatz von Aetzbaryt oder Kalkmilch einen röthlichen Niederschlag (Rheum), sowie ein rothgefärbtes Filtrat (Santonin). Der Farbstoff der *Senna* verhält sich gleich dem des Rheums.

Von den *Riechstoffen* gehen die von *Valeriana*, *Knoblauch*, *Safran* und *Castoreum* beinahe unverändert in den Harn über; nach Einathmung von Terpentin riecht der Harn nach Veilchen. Der Geruch des *Spargelharnes* rührt nach M. *Nencki* von Methylmercaptan her.

V. Abschnitt.

Die Sedimente des Harnes.

Im normalen klaren Harne erscheinen, zumeist einige Stunden nachdem derselbe entleert wurde, zarte Flöckchen, welche darin mehrere Stunden lang suspendirt bleiben und sich schliesslich am Boden des Gefässes absetzen. Unter dem Mikroskope erscheinen diese Flöckchen als vereinzelte, auch vereinigte Pflasterepithelien, auch Schleimkörperchen sammt dem Detritus dieser Formelemente. In die Grenzen normaler Abscheidung fallen auch die zarten Schleimgerinnsel, welche in manchen Harnen einige Stunden nach deren Entleerung, möglicher Weise durch Einwirkung des saueren Harnes auf das darin gelöste Mucin, sichtbar werden. Sie erscheinen unter dem Mikroskope häufig in Form farbloser, schwach contourirter cylindrischer Körper, in welche manchmal auch amorphe Urate eingebettet sind, wodurch sie körnig getrübt erscheinen und dem Unerfahrenen die Gegenwart von Harncylindern (falsche Harncylinder, pag. 294) vortäuschen können.

In pathologischen Fällen wird der Harn häufig schon aus der Blase trüb entleert oder es trübt sich der Harn bald nach der Entleerung mehr weniger beträchtlich; in beiden Fällen scheidet sich nach Verlauf mehrerer Stunden ein Niederschlag aus, das sogenannte Sediment, welches sich auf dem Boden des Gefässes in mehr weniger ansehnlicher Schichte ansammelt.

Das Sediment besteht entweder aus Formelementen oder aus Zerfallsproducten organischen Ursprunges, auch aus Mikroorganismen und Entozoen, sowie deren Embryonen, welche von irgend einer Stelle des uropoëtischen Systems in den Harn gelangten und nach aussen befördert wurden, oder es besteht aus jenen normalen Bestandtheilen des Harnes, welche je nach Reaction und Concentration desselben, als Sedimente zur Abscheidung gelangen. Man unterscheidet daher organisirte und nicht organisirte Bestandtheile des Sedimentes. Beide sind erst durch die mikroskopische Untersuchung erkennbar. Die grosse Bedeutung, welche dem Nachweise der meisten organi-

sirten und mancher nicht organisirten Bestandtheile des Harnsedimentes in diagnostischer Beziehung zukommt, bedingt die Wichtigkeit der mikroskopischen Untersuchung des Harnsedimentes.

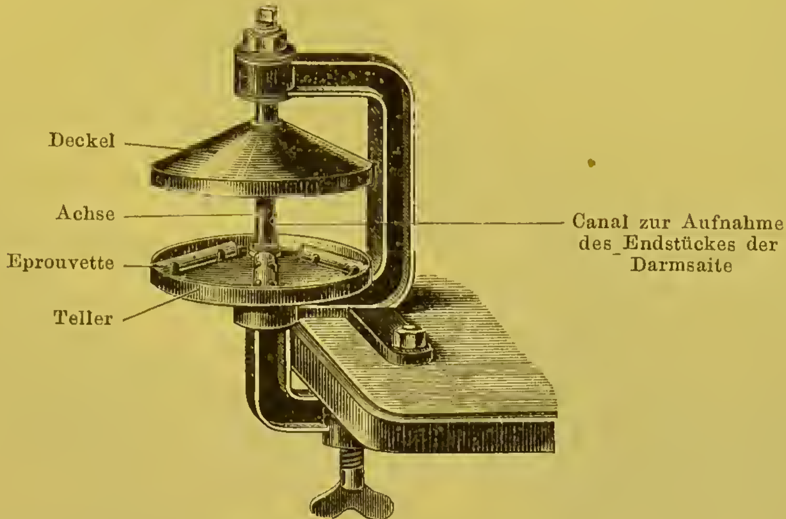
Um alle Bestandtheile des Sedimentes aufzufinden, ist es zumeist nothwendig, den Harn 12—24 Stunden lang ruhig stehen zu lassen, bis sich das Sediment vollständig abgesetzt hat; nur bei reichlicherem Sedimente kann man dasselbe alsogleich untersuchen. Zum Aufsammeln des Sedimentes dient zweckmässig ein grösseres Spitzglas, in dessen unterem, sich stark verjüngenden Theile das Sediment eine ziemlich hohe Schichte bildet. Giesst man vorsichtig die darüber stehende Flüssigkeit ab, dann kann man mit einem in eine Spitze ausgezogenen Glasröhrchen mehrere Proben, auch gewisse Partien des Sedimentes herausholen. Man bringt einen Tropfen auf den Objectträger, deckt ein reines Deckgläschen darüber mit der Vorsicht, dass nicht zu viel Flüssigkeit zwischen diesem und dem Objectträger bleibt, und betrachtet unter dem Mikroskope.

Zur raschen und vollkommenen Abscheidung des Sedimentes benützt man vortheilhaft für den Handbetrieb eingerichtete Centrifugen. Deren Anwendung ist besonders dann von Nutzen, wenn der Harn arm an sedimentirenden Bestandtheilen ist, wenn man den Harn im ganz frischen Zustande untersuchen will und wenn man die Sicherheit haben will, schwer sich absetzende Bestandtheile, wie z. B. Bacterien und Mikrococcen, im Sedimente aufzufinden; die Bacterien werden wohl zum grössten Theil, aber nicht vollständig ausgeschleudert (A. Albu).

Während in grösseren Instituten Stenbeck's Sedimentator namentlich mit dem Tretrade, wie es v. Jaksch anbrachte, Verbreitung finden dürfte, wird für die Bedürfnisse kleinerer Laboratorien Gärtner's Kreiselcentrifuge (Fig. 32) vollkommen ausreichen. Sie besteht aus einer Büchse mit Messingblech mit abhebbarem Deckel, deren Boden eine sehr flache Kegelfläche darstellt und mit Klammern für kleine Eprouvetten versehen ist. Die Eprouvetten kommen mit ihrer Oeffnung gegen das Centrum zu liegen und werden so weit mit der zu sedimentirenden Flüssigkeit (Harn) gefüllt, dass diese bei der schiefen Lage der Gläschen nicht ausfliesst. Es können 6—8 Proben auf einmal centrifugirt werden. Nachdem die Gläschen eingelegt sind, wird der Deckel herabgesenkt und hierauf die Büchse mit Bajonettverschluss geschlossen. Als Achse der Centrifuge dient eine Spindel, die in den Lagern eines gusseisernen Gestelles mit sehr geringer Reibung rotirt. Das Gestell ermöglicht zugleich die Befestigung des Apparates auf einer gut befestigten Platte — Tisch oder Fensterbrett. Die Spindel ist in ihrer unteren Hälfte von einem Canale durchbohrt, in dessen Oeffnung das Ende einer Darmsaite eingeführt wird; die Saite selbst wird in Spiraltouren um die Spindel gewickelt. Durch das Abziehen der Saite wird der Apparat — ähnlich wie ein Kinderkreisel — in Rotation versetzt, deren Tourenzahl im Anfang über dreitausend in der Minute beträgt und allmälig abnehmend 10—15 Minuten lang an-

dauert. Zum Absaugen der über dem Sedimente stehenden Flüssigkeit dient eine kleine Vorrichtung, aus einem Kork und zwei durch denselben gesteckten ungleich langen, winkelig gebogenen Glasröhrchen

Fig. 32.



Centrifuge nach Gärtner.

bestehend, welche man in die Mündung der Eprouvette einführt, wodurch diese in eine kleine Spritzflasche verwandelt wird. Durch vorsichtiges Ausblasen wird die Flüssigkeit aus der Eprouvette entfernt und das zurückbleibende Sediment dient zur Untersuchung.

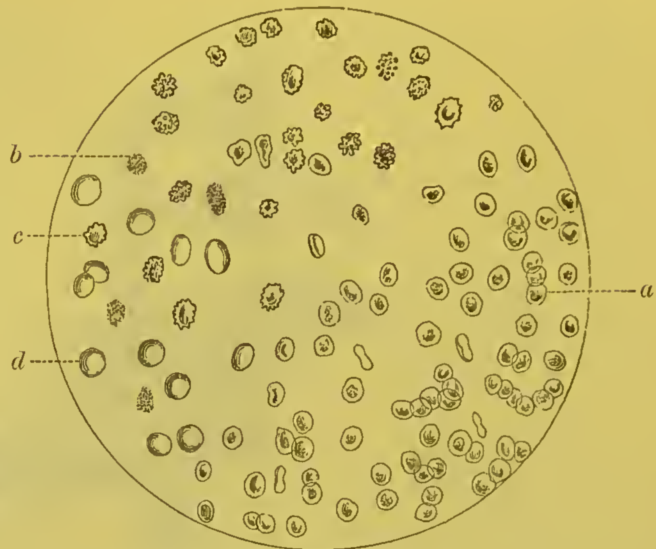
I. Organisirte Sedimente.

§. 75. Blutkörperchen, Leukocyten, Epithelien.

I. Blutkörperchen. Die rothen Blutkörperchen, Erythrocyten, welche sich im saueren Harne abgeschieden haben (s. pag. 240 u. f.), bewahren ihre ursprüngliche Form 1—3 Tage lang. Sie erscheinen von oben gesehen als kleine röthliche, gelbgrünliche Scheiben mit einem centralen Schatten, welcher der delligen Vertiefung derselben entspricht. Auf der Kante liegend, erscheinen sie bisquitförmig — wegen ihrer biconcaven Form (Fig. 33). Sie sind meistens einzeln und nur bei starken Blutungen aus der Blase sieht man sie in den allerseltensten Fällen geldrollenartig gruppirt. Concentrirte Harne wirken auf die Blutzellen wie concentrirte Kochsalzlösung, man beobachtet gekerbte sternförmige Formen *b* und *c*, welche durch Schrumpfung in Folge von Wasserentziehung, auch der Einwirkung von atmosphärischer Luft entstehen. Auf Zusatz von Essigsäure quellen die Blutkörperchen auf und verlieren unter theilweiser Lösung allmälig ihre Form. Auch in sehr verdünntem und in alkalischem Harne quellen sie auf, geben ihren Farbstoff ab und erscheinen

als blassgelbe Ringe (s. Fig. 33 bei *d*). Blutkörperchen, welche bei normaler Farbe ihren gefärbten Inhalt abgegeben haben, bezeichnet man mit *Traube* als *Blutschatten*; sie kommen häufig, aber nicht allein bei *renaler* Hämaturie (pag. 240) vor.

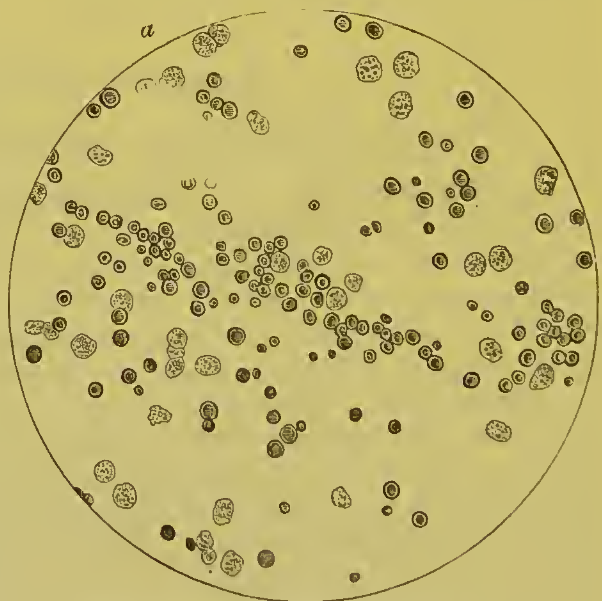
Fig. 33.



a Blutkörperchen mit delliger Vertiefung. *b* und *c* geschrumpft. *d* aufgequollen.

Ein eigenthümliches Bild zeigen die nach *parenchymatöser Blutung* im Sedimente sichtbaren Blutkörperchen möglicherweise in Folge der Einwirkung, welche dieselben durch den längeren Contact mit dem Harn bei Körpertemperatur innerhalb des Organismus erleiden. Die Blutkörperchen erscheinen hier (s. Fig. 34) nicht mehr in der Scheibenform mit centraler Delle, sondern als kugelige Gebilde in mannigfachen Grössen. Neben kugeligen Blutkörperchen normaler Grösse findet man stufenweise kleinere Bläschen bis zu jenen kleinen hämoglobinhältigen Elementartheilchen des Blutes, welche als *Mikrocyten* bezeichnet werden. Die Färbung derselben spielt häufig in's Bräunliche, einzelne Bläschen erscheinen auch farblos, wie ausgelaugt.

Fig. 34.



Blutkörperchen aus dem Harnsedimente bei parenchymatöser Blutung.

Zur Darstellung der *Teichmann'schen Häminkrystalle* (salzsaueres Hämatin oder Hämin) aus den Blutzellen des Sedimentes oder aus dem blutfarbstoffhältigen Harne benützt

man im ersteren Falle das Sediment selbst, im zweiten Falle die bei der Blutprobe nach Heller (pag. 243) oder nach Struve (pag. 244) erhaltenen Niederschläge. Man bringt einige Partikelchen des zu untersuchenden Niederschlages auf einen Objectträger und trocknet sie hier vollständig durch Erwärmen, hierauf setzt man 2—3 Tropfen Eisessig und ein minimales Körnchen Kochsalz zu, erwärmt nach Auflage des Deckgläschens vorsichtig über einer Spirituslampe bis zum Siedepunkt des Eisessigs, also bis sich einige kleine Bläschen bilden. Nach dem Erkalten sieht man unter dem Mikroskop bei etwa 400facher Vergrösserung die Häminkrystalle in mehr weniger deutlich ausgebildeten Formen als kleine rhombische Täfelchen oder Bälkchen gekreuzt oder in Büschelchen verwachsen (s. Fig. 35). Sollten keine Häminkrystalle auffindbar sein, so lässt man zu dem Objecte einen Tropfen Eisessig — den man mittelst Glasstab an den Rand des Deckgläschens bringt — zufliessen, erhitzt wieder, prüft unter dem Mikroskop und wiederholt bei negativem Ausfall der Probe die Operation noch mehrmals.

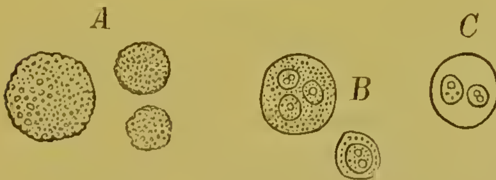
Fig. 35.



Teichmann's Häminkrystalle. Nach v. Jaksch.

2. **Leukocyten**, weisse Blutzellen, Lymphkörperchen, Schleimkörperchen. Die Leukocyten haben als amöboide Zellen keine bestimmte Gestalt, durch die Contractilität ihres Protoplasmas, welches sie zum Aussenden und Einziehen von Fortsätzen befähigt, verändern sie fortwährend ihre Form. Sie zeigen ganz frisch keinen Kern (s. Fig. 36 *A*), dieser wird erst nach Zusatz von Wasser oder Essigsäure in der Zahl von 1—4 sichtbar. Nach Zusatz von Wasser wird der Inhalt der Zelle körniger, trüber (Fig. 36 *B*), Essigsäure hellt ihn stark auf; innerhalb der Kerne sieht man bei stärkerer Vergrösserung ein oder mehrere Kernkörperchen. Im Harne bei sauerer Reaction hört die protoplasmatische Bewegung der Leukocyten bald auf (nur in schwach alkalisch reagirendem Harne beobachtet man eine solche zuweilen), sie erscheinen als runde, blasse, mattgranulirte Bläschen von verschiedener Grösse, welche sich gegen Essigsäure wie oben beschrieben verhalten.

Fig. 36.



Unter dem Mikroskope können die Leukocyten mit runden Epithelzellen (pag. 291) verwechselt werden. Zur Unterscheidung beider versetzt man das Präparat mit etwas Jodjodkaliumlösung, darnach färben sich die Leukocyten (weissen Blutzellen) meist intensiv mahagonibraun (Glycogenreaction), während die Epithelien nur eine leicht gelbe Farbe annehmen.

In grosser Menge findet man die Leukocyten im Harne als Bestandtheile des Eitersedimentes, namentlich beim eiterigen Blasencatarrh, auch bei der acuten infectiösen Urethritis, ferner bei der acuten und chronischen Pyelitis, seltener bei Entzündung der Ureteren.

Bei Frauen kann der Eiter im Urin auch aus den Genitalien, aus der Scheide und aus dem Uterus stammen.

Nur selten kommen die Leukocyten als Producte der nicht entzündlichen Secretion der Schleimhaut — als Schleimkörperchen — in grösserer Menge im Harne vor.

Das Mikroskop belehrt uns nur über das Vorhandensein der Leukocyten im Harne, aber nicht darüber, ob diese als Bestandtheile von Eiter oder von Schleim in den Harn gelangt sind, und doch ist die Entscheidung darüber von grösster praktischer Wichtigkeit.

Wenn Eiter im Harn vorhanden ist, so lässt sich ausser den Leukocyten stets auch die dem Eiter entsprechende Menge an coagulablem Eiweiss nachweisen (s. auch Eiterproben).

Enthält der Harn Schleim, dann sind neben den Leukocyten nur Schleim oder Nuclealbumine (pag. 196), aber kein Eiweiss im Harne nachweisbar.

Im ammoniakalischen Harne verändern sich die Eiterkörperchen unter dem Einflusse des kohlensaueren Ammoniaks in der Weise, dass sie zu einer gleichmässigen Masse werden, in welcher durch das Mikroskop kaum noch die Kerne wahrnehmbar sind. Im Gefässe, wo der Harn aufbewahrt wurde, bildet der eiterige Niederschlag eine fadenziehende, glasige, zusammenhängende Masse, die beim Ausleeren des Gefässes als Ganzes herausfällt. Auf dieser Veränderung des Eiters durch den alkalischen Harn beruht die folgende Eiterprobe von Donné.

Man versetzt das nach dem Abgiessen des Harnes zurückbleibende Sediment mit concentrirter Kalilauge und rührt mit einem Glasstabe einigemale um. Besteht das Sediment aus Eiter, so wird es nach längerer Einwirkung des Alkalis bald zu einer glasigen, fadenziehenden, compacten Masse, welche jener ähnlich ist, die durch Einwirkung des stark alkalischen Harnes auf den Eiter entsteht. Ist wenig Eiter vorhanden, so entsteht nur eine fadenziehende, trübe, gummiähnliche Flüssigkeit. Schleim löst sich beim Behandeln mit Aetzkali zu einer dünnen Flüssigkeit, in welcher einzelne derbere Flocken schwimmen.

Die Eiterprobe von A. Vitali im Harn beruht auf der Fähigkeit des Eiters, Guajakharz blau zu färben, auch wenn kein Terpentinöl vorhanden ist (Speichel und Nasenschleim zeigen diese Eigenschaft in bedeutend geringerem Grade). Um Eiter im Harne nachzuweisen, setzt man zu einigen Cubikcentimetern des gut umgeschüttelten eiterhältigen Harnes — welcher, falls er alkalisch reagirt, früher angesäuert werden muss — so viel

Guajaktinctur hinzu, bis die Mischung milchig wird; nach kurzer Zeit tritt eine schöne blaue Färbung auf. Die Reaction ist schärfer, wenn man den zu prüfenden Harn durch ein sehr dichtes Filter filtrirt und dem Rückstande auf dem Filter einige Tropfen einer im Dunkeln abgestandenen Guajaktinctur hinzufügt; falls Eiter vorhanden, zeigt die innere Fläche des Filters eine intensiv blaue Färbung.

v. Jaksch[1]) berichtet über zwei durch Autopsie bestätigte Beobachtungen (tuberculöse Processe in der Lunge), welche darthun, dass im Urin mächtige Eitersedimente auftreten können, ohne dass die genaue anatomische Untersuchung irgend eine Veränderung im Urogenitaltracte aufweist; es wäre möglich, dass aus unbekannter Ursache Leukocyten in grosser Menge in den Urin ausgewandert sind.

Wie Glaser[2]) zeigte, treten nach Alkoholgenuss im Harnsedimente gesunder Menschen Leukocyten (auch hyaline Harncylinder) in grosser Anzahl auf.

3. Epithelzellen. Es wurde schon mehrfach erwähnt, dass der normale Harn meistens vereinzelte Plattenepithelien und Schleimkörperchen aus der Blase mit sich führt; diese sind es, welche, mit geringen Mengen Schleim vereinigt, die sogenannte Nubecula bilden. Das Erscheinen zahlreicher Epithelzellen im Harne deutet jedoch immer auf entzündliche Reizung der Schleimhäute und jener Organe des uropoëtischen Systems hin, von denen sie herstammen.

Mikroskopisch werden die Epithelialzellen am besten durch Zusatz einer Jod-Jodkalium-, Eosin- oder Fuchsinlösung deutlich gemacht.

Betrachten wir die Epithelialgebilde, welche von der Niere bis zur Harnröhre aus dem uropoëtischen Systeme stammend im Harne auftreten können, so haben wir:

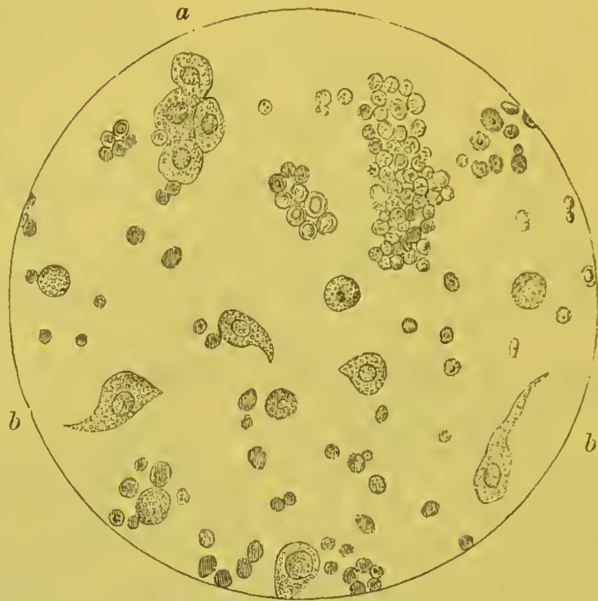
1. Epithelien der Harncanälchen — die sogenannten Nierenepithelien. Die Membrana propria der Harncanälchen hat anfangs ein ganz niedriges Epithel, ein Pflasterepithel, dessen Kerne nur wenig prominiren. Gegen den Hals der Kapsel werden die Epithelzellen höher, und im Beginn des Harncanälchens geht das Epithel in ein cubisches über. Dieses cubische Nierenepithel erscheint entweder einzeln oder in Form von Epithelschläuchen, bei jeder entzündlichen Reizung der Nieren im Harne. Die einzelnen Zellen zeichnen sich durch ihre relative Grösse und ihren scharf contourirten Kern von allen zelligen Gebilden aus, welche im Harne vorkommen und mit den Nierenepithelien verwechselt werden könnten (Fig. 37 *a*). Bei der desquamativen Nephritis werden die Epithelien aus den Bellini'schen Röhren theils einzeln, theils in zusammenhängenden röhrenförmigen Formen abgestossen (s. Epithelcylinder), auch findet man oft hyaline Cylinder mit diesen Epithelien

[1]) v. Jaksch, Klinische Diagnostik. III. Aufl., pag. 264.
[2]) Glaser (Aus der Klinik des Prof. v. Jaksch), Deutsche med. Wochenschrift. 1891, pag. 1193.

bedeckt. Dieselben erscheinen auch hie und da fettig entartet, selbst mit Fetttröpfchen bedeckt bei chronischer Nephritis und bei acuter Phosphorvergiftung.

2. Epithelien des Nierenbeckens. Das Nierenbecken ist mit einem Pflasterepithel ausgekleidet, welches ein sogenanntes gemischtes Epithel, aus Pflasterepithelien, conischen und geschwänzten Zellen (Fig. 37 *b*) und selbst aus freien Kernen bestehend, darstellt. Die conischen Zellen sind meist zweimal so lang als breit und nach dem einen Ende zu breiter als nach dem anderen. Die geschwänzten Zellen haben meistens nur nach einer Seite hin einen Fortsatz, nur selten trifft man auch auf Zellen, deren beide Enden spindelförmig verlängert sind.

Fig. 37.



a Nierenepithelien im Sedimente einer Nierenblutung.
b Geschwänzte Zellen aus der Schleimhaut des Nierenbeckens.

Fig. 38.

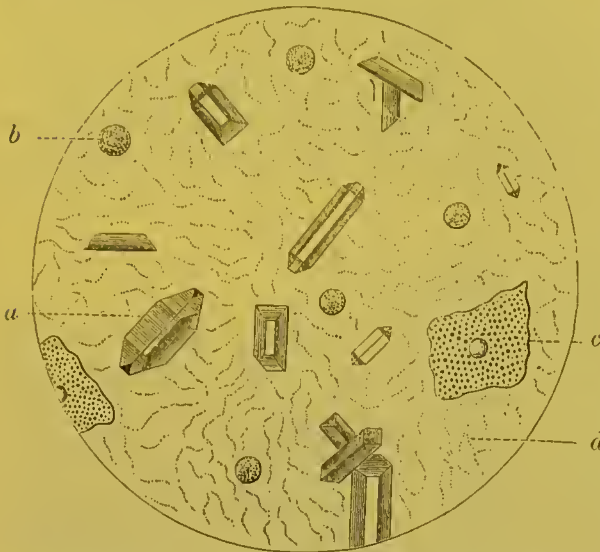


Epithelien *a* der männlichen Harnröhre, *b* der Vagina, *c* der Prostata, *d* der Cowper'schen Drüsen, *e* der Littré'schen Drüsen, *f* der weiblichen Harnröhre, *g* der Blase.

3. Epithelien der Blase und der Harnröhre. Das Pflasterepithel des Nierenbeckens setzt sich regelmässiger werdend durch den Ureter und durch die Harnblase, beim Weibe auch durch die Harnröhre fort. Die Pflasterepithelien (Fig. 38 *b*, *f*, *g*) stellen meist unregelmässige polygonale Zellen dar mit vorherrschend entwickelter Flächendimension. Sie besitzen einen dunkleren, sehr deutlichen, nahezu central gelegenen Kern, welcher etwas hervorragt, es erscheint daher

eine auf der Kante stehende Pflasterepithelzelle in der Mitte dicker und nach beiden Seiten wie eine Spindelzelle stark verjüngt. In der B l a s e, wo ein mehrfach geschichtetes Epithel vorkommt, sind die oberflächlichsten Zellen am meisten abgeplattet und polygonal, während die tiefer liegenden sich allmälig den cubischen Dimensionen nähern, abgerundete Ecken zeigen und oft auch kreisförmig sind.

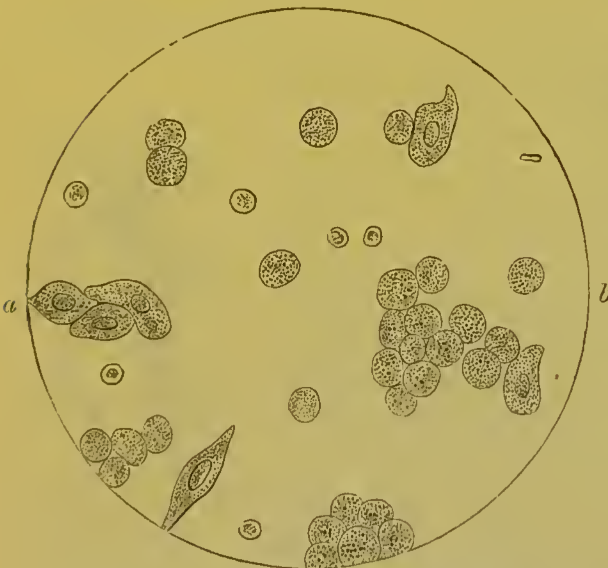
Fig. 39.



Chronischer Blasencatarrh ersten Grades. *a* Phosphorsauere Ammonmagnesia. *b* Junge Zelle (Schleimzelle). *c* Blasenepithel. *d* Bacterien.

Das Epithel der m ä n n l i c h e n H a r n r ö h r e (Fig. 38 *a*) ist dem Nierenepithel ziemlich ähnlich, so dass sich mikroskopisch die beiden Arten nicht leicht von einander unterscheiden lassen, doch kann man in den meisten Fällen den Unterschied aus der chemischen Beschaffenheit des Harnes machen. Ein Harn, welcher Nierenepithelien enthält, ist stets auch eiweisshältig, während ein Harn, der nur Epithelien der Blase, der Harnröhre oder der Scheide enthält, bei Abwesenheit von Entzündung der betreffenden Schleimhäute und einer Albuminurie aus irgend welcher Ursache, nur den Nachweis des Mucins gestattet.

Fig. 40.



Acute Pyelitis. *a* Epithel aus den Sammelröhren der Bellini'schen Röhrchen. *b* Eiterkörperchen.

Die Epithelien der P r o s t a t a (Fig. 38 *c*), der C o w p e r'schen (Fig. 38 *d*) und L i t t r é-schen Drüsen (Fig. 38 *e*) kommen nur selten im Harne vor, hie und da eingebettet, welche als findet man sie in den Schleimgerinnseln Tripperfäden bezeichnet werden.

Es ist noch zu bemerken, dass, wie B i z z o z e r o und E i c h h o r s t hervorheben, die Epithelzellen des Nierenbeckens, der Ureteren

und der Harnblase den gleichen Typus zeigen und dass aus der Form derselben im Harnsedimente sich der Sitz der Affection nicht bestimmen lässt. Ich bin aber mit v. Jaksch der Ansicht, dass aus der Zahl derselben immerhin auf die Provenienz derselben geschlossen werden kann. Sind sie spärlich vorhanden, dann dürften sie zumeist den Ureteren entstammen; in mässiger Menge dachziegelförmig über einander gelagert findet man sie zumeist bei Pyelitis (s. Fig. 40), grosse Epithelrasen bildend bei Cystitis.

An dieser Stelle mögen auch zwei typische mikroskopische Befunde mitgetheilt werden, wie sie nach v. Dittel[1]) beim chronischen Blasencatarrh (Fig. 39) und bei der acuten Pyelitis (Fig. 40) vorkommen.

§. 76. Harncylinder.

Von grosser Bedeutung für die Diagnose mancher Nierenkrankheiten sind gewisse cylinderförmige, schlauchartige, organisirte Gebilde, welche im Allgemeinen als Harncylinder (Vigla, Quevenne, Simon, 1837) bezeichnet werden. Eine Form derselben — die sogenannten hyalinen Cylinder — findet sich auch im frisch entleerten eiweissfreien Harn normaler Menschen, und es reichen schon relativ geringe toxische Einflüsse (Alkoholgenuss) hin, um deren Bildung und Ausscheidung zu bewirken (Glaser[2]). Das Vorkommen der übrigen echten Harncylinder ist jedoch stets als Zeichen einer Nierenaffection zu betrachten.

Die cylindrischen Gebilde, welche im Harnsedimente bei der mikroskopischen Untersuchung aufgefunden werden, sind entweder: 1. falsche Harncylinder oder 2. echte organisirte Harncylinder, auch Nierencylinder genannt.

Fig. 41.



Cylinder, aus sauerem harnsauerem Natron bestehend. Nach v. Jaksch.

1. Die falschen Harncylinder, d. h. Gebilde, welche die echten vortäuschen können, können sein: *a)* Schleimgerinnsel, gewundene Streifen von verschiedener Breite, manchmal mit reihenförmig geordneten feinen Pünktchen und Körnchen, die aus amorphem saueren harnsauerem Natron bestehen, besetzt, auf Zusatz von Essigsäure schrumpfend; sie sind leicht mit den Cylindroiden (pag. 299) zu verwechseln.

Fig. 41 zeigt uns Schleimgerinnsel, welche amorphes saueres harnsaueres Natron in Form einer feinkörnigen Trübung präcipitirt enthalten; auch Krystalle von Harnsäure und oxalsauerem Kalk können denselben

[1]) v. Dittel, „Stricturen der Harnröhre" in Pitha-Billroth's Chirurgie. III. Band.

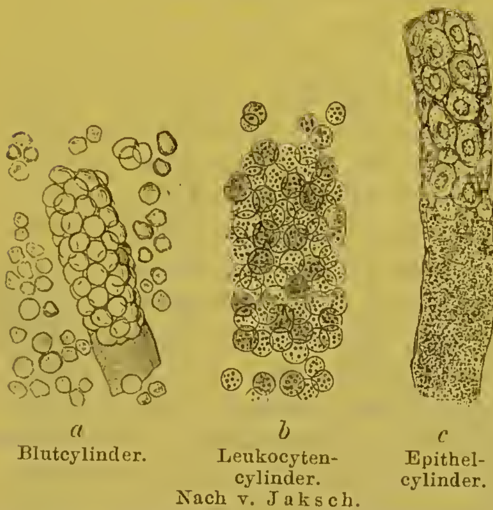
[2]) Glaser, cfr. pag. 291.

anhaften. Im Harne von Säuglingen in den ersten Lebenstagen, welche am Harnsäureinfarct der Niere leiden, findet man mit dem Mikroskope ebenfalls cylindrische Gebilde, welche sich ganz aus Kugeln von harnsaurem Ammon zusammensetzen.

2. Die echten Harncylinder werden in cylindrische Conglomerate aus zusammengesinterten zelligen Gebilden bestehend und in homogene Cylinder (Harncylinder katexochen) eingetheilt.

I. Gruppe. Die aus zelligen Gebilden bestehenden Cylinder. Wir sehen in Fig. 42 *a* einen aus rothen Blutkörperchen, in Fig. 42 *b* einen aus Leukocyten, in Fig. 42 *c* einen aus Nierenepithelien bestehenden Cylinder. Wenn rothe Blutzellen, beziehungsweise Leukocyten, in grösserer Menge in die Harncanälchen übertreten und hier durch gerinnendes Eiweiss aneinander kleben, dann werden sie durch das Harnwasser aus der Niere geschwemmt und mit dem Harne als cylinderförmige Gebilde entleert. Die Blutcylinder sind stets von vereinzelten Blutkörperchen im Sedimente begleitet, ebenso die aus Leukocyten bestehenden von einzelnen Leukocyten. Die Epithelcylinder entstehen, indem die mehr weniger pathologisch veränderten Epithelien der Harncanälchen auf einer grösseren Strecke von der Wand der Harncanälchen abgestossen und mit dem Harn nach Aussen befördert werden.

Fig. 42.



a Blutcylinder. *b* Leukocyten-cylinder. *c* Epithel-cylinder.
Nach v. Jaksch.

Das Vorkommen dieser drei Formen von Cylindern im Harn, welche sich meist zugleich — wenn auch die eine oder die andere Form in vorwiegender Menge — ferner auch in Mischformen, z. B. aus Leukocyten und Epithelien bestehende Cylinder — im Harne finden, weist stets auf einen entzündlichen Vorgang der Niere hin, und zwar deutet es mit grosser Wahrscheinlichkeit auf eine acute Nephritis oder auf einen acuten Nachschub einer schon bestehenden Nephritis. Aus der Anzahl, in welcher diese Gebilde im Harne erscheinen, darf man in geradem Verhältniss auf die Intensität des entzündlichen Vorganges in der Niere schliessen.

Von den aus zelligen Gebilden bestehenden, ebenso wie von den übrigen organisirten Cylindern wird angenommen, dass die relativ dicken und mehr geraden Formen wahrscheinlich aus den Sammelröhren der Nieren, die dünnen und gewundenen aus den Tubulis contortis stammen.

Hierher kann man auch die blos aus Mikrococcencolonien bestehenden Cylinder zählen, welche in ihrem Aussehen den

granulirten Cylindern (s. d.) ähneln, sich von diesen aber durch ihre Resistenzfähigkeit selbst gegen Kalilauge und Salpetersäure (v. Jaksch) unterscheiden; auch zeigen sie eine graue opake Farbe und feine gleichmässige Punktirung. Man findet diese Cylinder bei septischer, embolischer Nephritis (Klebs), beim Uebergreifen einer septischen Pyelitis auf die Nierensubstanz.

II. Gruppe. Die homogenen Cylinder. Hierher gehören die granulirten, die wachsartigen, die hyalinen und die Fetttröpfchencylinder.

Nach A. Burkart[1]) wären sämmtliche Harncylinder, ob sie als Epithelschläuche, als granulirte oder als die später zu schildernden hyalinen Cylinder erscheinen, immer nur als metamorphosirte Epithelien aufzufassen, eine Ansicht, welche für die granulirten Cylinder auch von Rindfleisch und Langhans getheilt wurde. Rovida und Aufrecht halten die homogenen Cylinder für Producte der durch Stauungs- und Entzündungsvorgänge bewirkten eigenthümlichen Secretion der Nierenepithelien — wobei die Cylinder durch Verschmelzung von kleinen, von den Nierenepithelien abgesonderten Tröpfchen, entstehen und sogenannte Secretionscylinder darstellen. Nach H. Ribbert's Versuchen entstehen die hyalinen Cylinder durch Umwandlung des in den Glomerulis transsudirten Eiweisses, und zwar erfolgt die Ausfällung dieses Eiweisses innerhalb der Tubuli contorti und die Hyalisirung desselben, zum grossen Theile auf Grund der saueren Reaction des Harnes.

Knoll[2]) gibt auf Grund eigener Beobachtungen die Entstehung der körnigen Harncylinder (sogenannter Detrituscylinder) aus körnigem Zerfall von Nierenepithel, Leukocyten und rothen Blutkörperchen, ebenso die Entstehung von homogenen Cylindern aus dem Zerfall aller dieser zelligen Elemente zu. Doch macht die Beobachtung, dass aus den Leukocyten des Harnsedimentes sehr häufig Plasmakugeln hervorquellen, die oft zu grösseren, leicht formbaren Körpern zusammenfliessen andererseits wahrscheinlich, dass auch auf dem Wege der Zellsecretion homogene Harncylinder entstehen, auch kann eine unter Einfluss absterbender Zellen erfolgende Betheiligung des gerinnungsfähigen Nierensecretes an der Bildung homogener Harncylinder keineswegs geleugnet werden.

a) Die granulirten Cylinder erscheinen in sehr wechselnder Länge und Breite, auch ihre Farbe wechselt von grau- oder gelblichweiss bis zum dunkeln Braungelb, die Ränder derselben sind meistens sehr scharf gezeichnet. Die granulirten Cylinder zeigen häufig an beiden Seiten Einkerbungen, zuweilen in ziemlich regelmässigen Abschnitten, als wären sie aus verschiedenen Stücken zusammengesetzt, oder im Begriffe, in solche zu zerfallen; man findet auch oft Bruchstücke derselben, an den gezackten Enden erkennbar, zumeist ist das

---

[1]) Die Harncylinder. Berlin 1874.

[2]) Knoll, Zur Lehre von der Beschaffenheit und Entstehung der Harncylinder. Zeitschr. f. Heilk. Bd. V, pag. 289.

eine Ende jedoch fingerförmig abgerundet. Die Granula sind entweder über den ganzen Cylinder gleichmässig vertheilt oder nur stellenweise angehäuft, so dass sich der Cylinder zum Theil der hyalinen Form (s. d.) nähert. Die Körnchen sind bald äusserst fein und nur bei starken Vergrösserungen wahrnehmbar, bald relativ sehr grosse Granula (Fig. 44 *a*). Nicht selten sind auf den Granulis oder zwischen denselben Auflagerungen von Leukocyten, Fetttröpfchen und Fettnadeln bemerkbar (Fig. 43 und 46 *a*).

Die auf den granulirten Cylindern aufsitzenden Krystalle lösen sich nicht alle in Aether, bestehen also nicht immer aus Fett, wahrscheinlich stellen sie Kalk- und Magnesiasalze der höheren Fettsäuren dar.

Da diese Cylinder, wie schon oben bemerkt, metamorphosirte Cylinder der ersten Gruppe darstellen, so wird ihr Auftreten im Harn, namentlich in grösserer Menge, immerhin auf das Vorhandensein von entzündlichen Vorgängen in der Niere hindeuten. Sind sie nur allein vorhanden, dann dürfte es sich um chronische Entzündungsvorgänge handeln, sind gleichzeitig Epithelcylinder oder Blutcylinder auffindbar, dann sind die granulirten Cylinder als Begleiter dieser zu betrachten. v. Jaksch sah granulirte Cylinder nur ausnahmsweise bei Fällen von reiner cyanotischer Induration der Niere, häufig hingegen, wenn eine Mischform von cyanotischer Induration mit secundärer Nephritis vorhanden war.

Fig. 43.



Granulirter Cylinder mit Leukocyten besetzt. Nach v. Jaksch.

Fig. 44.





a Granulirter Cylinder mit grossen Körnchen. *b* Wachsartiger Cylinder.

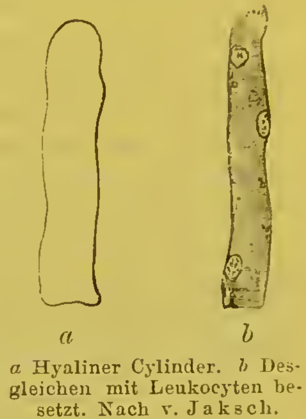
b) Wachsartige Cylinder (Amyloidcylinder der früheren Autoren). Diese Gebilde zeichnen sich durch ihr starkes Lichtbrechungsvermögen aus, wodurch sie wachsartig glänzend erscheinen, oft auch von gelblicher Färbung (Fig. 44 *b*). Unter ihnen kommen Exemplare von der grössten Breite der Harncylinder vor, welche bald gerade, bald gewunden und scharf abgebrochen sind. Solche Cylinder zeigen auch scharfe Einkerbungen und Risse bis gegen die Mitte des Cylinders und darüber hinaus. Neben den Cylindern erscheinen oft grosse kugelförmig oder unregelmässig gestaltete Schollen, welche ebenfalls den Glanz der wachsartigen Cylinder zeigen. Nicht alle wachsartigen Cylinder zeigen die sogenannte Amyloidreaction (Rothfärbung mit Methylviolett). Sie werden sowohl bei acuter und chronischer Nephritis, als auch bei Nierenschrumpfung und bei Amyloidniere gefunden, es ist daher ihr Auftreten keineswegs für ein gewisses Nierenleiden charakteristisch.

Zur Erklärung ihrer Entstehung ist anzunehmen, dass der eiweissartige Körper, welcher die Grundlage des Nierencylinders bildet, sei er durch Umwandlung der Epithelien, Blutkörper oder

Leukocyten oder durch eine eigenthümliche Secretion der Nierenepithelien entstanden, eine Umwandlung in den bis nun nicht näher erkannten wachsartigen Körper erfährt.

c) Hyaline Cylinder. Es sind dies Cylinder von ganz homogener Beschaffenheit, glashell und so blass, dass man ihre Contouren nur schwer von der umgebenden Flüssigkeit unterscheiden kann (Fig. 45). Das Auffinden derselben wird erleichtert, wenn man zum mikroskopischen Präparat einen Tropfen Jodlösung [1]) zufliessen lässt, wodurch sie dann gelblich erscheinen. Die meisten dieser Cylinder sind ziemlich schmal, doch häufig von sehr bedeutender Länge, theils gerade, theils gebogen verlaufend, sie sind nicht immer ihrer ganzen Länge nach gleich breit, sondern verjüngen sich nach einem Ende zu, zeigen auch hie und da eine gabelige Theilung eines Endes. Breitere Exemplare von hyalinen Cylindern zeigen eine oder mehrere Einkerbungen. Oft sieht man an ihnen keine Spur von Granulation, andere sind feinkörnig getrübt mit Leukocyten oder mit Nierenepithelien besetzt, häufig auch durch feine Fetttröpfchen getüpfelt. Die hyalinen Cylinder verschwinden in alkalischen Harnen ungemein rasch.

Fig. 45.



a Hyaliner Cylinder. *b* Desgleichen mit Leukocyten besetzt. Nach v. Jaksch.

Sehr zarte blasse hyaline Cylinder kommen im eiweissfreien Harn Icterischer (Nothnagel), auch im eiweissfreien Harne ohne jede Erkrankung, wenn auch sehr selten (Leube), vor. In Fällen von transitorischer Albuminurie, wie z. B. nach epileptischen Anfällen (M. Huppert), ist das vorübergehende Erscheinen von hyalinen Cylindern gleichzeitig mit sehr geringen Eiweissmengen im Harn immerhin als Zeichen einer kurz dauernden Störung der Nierenthätigkeit zu betrachten.

Von pathognomonischer Bedeutung sind hyaline Cylinder nur dann, wenn ihnen Zellgebilde aufgelagert sind — rothe Blutzellen. Leukocyten, Nierenepithelien — die nur bei entzündlicher Reizung des Nierenparenchyms im Harn auftreten.

d) Fetttröpfchencylinder. Wie schon bei den granulirten Cylindern erwähnt wurde, zeigen dieselben häufige Auflagerungen, aus Fetttröpfchen bestehend, auch findet man sie mit Fettkrystallen besetzt (s. Fig. 46 *a*).

Hier müssen auch die eigenthümlichen fettigen Gebilde erwähnt werden, welche Knoll [2]) in einem Falle von „grosser weisser Niere", welcher subchronisch unter urämischen Erscheinungen letal endete, während der letzten Lebenstage im Sedimente neben Harncylindern,

[1]) Eine Lösung von 3 Gew.-Th. Kaliumjodid in 100 Gew.-Th. Wasser und von Jod so viel als davon gelöst wird (Ranvier).

[2]) Knoll, „Ausscheidung von Fettkrystallen durch den Harn". Zeitschr. f. Heilk. Bd. III, pag. 148.

Leukocyten und spärlichen rothen Blutkörperchen auffand. Es waren dies kugel- oder eirunde Zellen (Fig. 46 *b* und *c*), öfters auch langgestreckte, cylindrische oder eingeschnürte Formen, welche mit kleineren oder grösseren, stark lichtbrechenden Fetttröpfchen erfüllt waren. Nur durch Anilinfärbung wurden die protoplasmatische Hülle und die Kerne dieser Gebilde sichtbar. Häufig waren diese Zellen in fester Verbindung mit hyalinen Harncylindern, auch in cylindrischen Conglomeraten, an denen eine Grundsubstanz nicht recht erkennbar war. Die fetterfüllten Zellen sind zum Theil mit krystallinischen Platten gefüllt, welche den Eindruck feiner Krystallnadeln machen. Die Krystalle waren in Aether löslich. Ausser diesen deutlich als Krystalle erkennbaren Körpern, fanden sich an den fetterfüllten Zellen oft bogenförmig

Fig. 46.



a Granulirter Cylinder mit Fettkörnchen und Fettkrystallen. *b* und *c* Zellen mit Fetttröpfchen und Fettkrystallen besetzt. *d* Cylindrische Conglomerate mit Fettkörnchen und geschwungenen fadenähnlichen Gebilden. Nach Knoll.

geschwungene, fadenähnliche Gebilde (Fig. 46 *d*), welche äusserst dünne Platten darstellen, die nach ihrem Verhalten gegen Aether, ferner im polarisirten Lichte ebenfalls als aus Fett bestehend betrachtet werden müssen.

Von den eben beschriebenen Cylindern, welche unter dem Mikroskop zumeist den Eindruck von soliden cylindrischen oder von schlauchartigen Körpern machen, unterscheidet man noch eine andere Sorte von Gebilden, die das Aussehen von bandartigen Streifen darbieten, deren Ränder gewöhnlich parallel laufen, deren Enden aber mehrfach getheilt, oder wie zerfasert oder einseitig zugespitzt, oder endlich wie spiralig aufgerollt erscheinen können. Man bezeichnet diese Ge-

bilde als Cylindroide (Bartels, Thomas); sie sind gewöhnlich blass, homogen und niemals haften denselben Epithelien aus den Harncanälchen, Blutkörperchen oder krystallinische Bildungen fest an, wie den früher hier geschilderten homogenen Harncylindern (Fig. 47). Diese Gebilde, welche im Harne bei Scharlachnephritis, bei Stauungsniere, bei Cystitis, aber auch ohne nachweisbare Nierenerkrankung im eiweissfreien Harne vorkommen, sind keineswegs als charakteristisch für eine renale Affection zu betrachten.

Fig. 47.



Cylindroide nach Bizzozero.

§. 77. Gewebselemente bei Neubildungen der Blase.

Von den Neubildungen der Blase sind es das Epitheliom und die Zottengeschwülste, deren Erkennung durch die mikroskopische Untersuchung des Harnsediments vermittelt wird.

1. Epitheliome der Blase gehen nach längerem Bestehen mit den Erscheinungen eines Blasencatarrhs mit Blutungen einher; als charakteristisch für das Neugebilde werden im Sedimente neben Blut- und Eiterkörperchen und den Sedimentbildnern des alkalischen Harnes kleine eigenthümlich gestaltete Epithelien oft in so grosser Menge gefunden, dass sie die Zahl der vorhandenen Blut- oder Eiterkörperchen übertreffen; die Epithelzellen sind klein, rund oder oval, dem Nierenepithel nicht unähnlich, zuweilen mit grossen, stark glänzenden Kernen, von denen manchmal mehrere in einer Zelle sichtbar sind (s. Fig. 48); häufig hängen auch mehrere dieser Zellen zusammen, ein epitheliales, membranartiges Gebilde darstellend. Ausserdem findet man auch geschwänzte Zellen und solche mit 2—3 kleinen Ausläufern.

Immerhin darf man aus dem Erscheinen der eben geschilderten Epithelzellen im Sedimente noch keine Diagnose auf Epitheliom der Blase stellen; doch ist ein constantes Vorkommen derselben in grösserer Menge ein sehr beachtenswerthes Symptom, welches im Zusammenhange mit anderen Erscheinungen höchst werthvoll für die Diagnose ist.

2. Die Zottengeschwülste sind die wichtigsten unter den Neubildungen der Blase und lassen sich bei längerer Beobachtung mit Bestimmtheit aus dem Harne erkennen.

Man unterscheidet zwei Formen derselben:

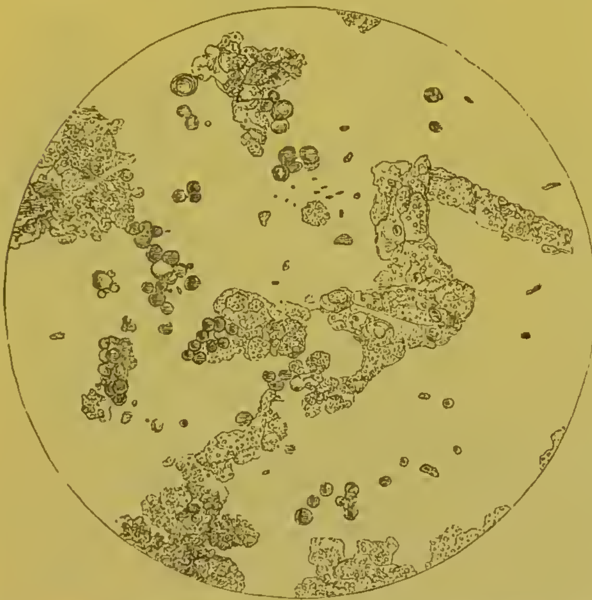
1. Die papillären Wucherungen oder das Papillom der Blasenschleimhaut;

2. den eigentlichen Zottenkrebs (Carcinoma villosum).

Bei beiden Formen treten vorwiegend parenchymatöse Blutungen auf; in den späteren Stadien sind sie von eiterigen Blasencatarrhen mit Blutung begleitet.

Nach Ultzmann[1]) beschränkt sich das Papillom der Blase blos auf die Blasenschleimhaut; die papillären Wucherungen des Zottengewebes bestehen aus erweiterten Capillargefässen, welche gewöhnlich nur einen spärlichen Epithelialbeleg zeigen. Dem gegenüber besteht der Zottenkrebs aus einer mehr weniger weichen Masse, welche dem Markschwamm ähnlich, die ganze Dicke der Blasenwand durchsetzt. Auf der Oberfläche dieser Geschwulst wuchert das eigentliche Zottengewebe, welches auch hier aus weiten Capillargefässen, jedoch mit einem mächtigeren Epithelialbeleg, besteht.

Fig. 48.



Epitheliale Zellen im Harnsedimente bei Epitheliom der Blase. Nach Ultzmann.

Wenn man auch gut erhaltenes Zottengewebe nur selten im Harnsedimente findet, so ist doch darauf bei der Differentialdiagnose zwischen Papillom und Zottenkrebs der Blase Rücksicht zu nehmen. Findet man im Sedimente einer Hämaturie gut erhaltenes Zottengewebe in feinsten Verzweigungen mit nur spärlichen epithelialem Belage, und ist der Kranke noch kräftig und jünger an Jahren, dann kann man annehmen, dass es sich um papilläre Wucherungen in der Blase handle, findet man jedoch das Zottengewebe macerirt, mit einer bedeutenden epithelialen Schichte bedeckt, so zwar, dass man die erweiterten Gefässe der Zotte gar nicht deutlich hindurchsehen kann, ist der Kranke stark herabgekommen und älter an Jahren, dann kann man, auch wenn man keinen ausgesprochenen Tumor vom Mastdarme aus zu finden im Stande ist, auf die Anwesenheit von Zottenkrebs schliessen. Die beim Zottenkrebs auftretende Hämaturie ist von der körperlichen Bewegung gänzlich unabhängig und tritt oft bei vollkommener Bettruhe ein.

Die allgemeinen und mikroskopischen Eigenschaften des Harnes beim Zottenkrebs sind nach Ultzmann im Wesentlichen folgende:

---

[1]) Ueber Hämaturie. Wiener Klinik. 1878.

Die 24stündige Harnmenge, das specifische Gewicht sind entsprechend dem Ernährungszustande des Individuums. Die Farbe des Harnes ist wie gewöhnlich bei parenchymatösen Blutungen rothbraun bis braunschwarz. Das Sediment ist feinflockig, besteht aus Blutkörperchen und enthält als pathognostischen Bestandtheil röthliche oder fleischfarbene Faserchen oder grössere membranartige Gebilde, welche unter dem Mikroskope als Zottengewebe erkannt werden. Ein eigenthümliches Symptom des Zottenkrebses bildet die zeitweilig, wenn auch nur vorübergehend auftretende Fibrinurie mit ihren eigenthümlichen Gelatinirungserscheinungen. Der nur in geringer Menge unter bedeutenden Schmerzen entleerte Harn erscheint frisch gelassen dünnflüssig, schwach röthlich gefärbt und erstarrt bald nach dem Entleeren zu einer sulzigen Masse, welche kaum mehr aus dem Glase gegossen werden kann; nach längerem Schütteln verflüssigt sich der Harn wieder. Hierbei ist zu bemerken, dass solche Harne nicht viel Blut enthalten und nur röthlichgelb gefärbt erscheinen, so dass die Gerinnung derselben nicht vom beigemengten Blute abgeleitet werden kann.

Das Auffinden des Zottengewebes, welches im Harn zuweilen nur spärlich abgeht, ist nicht ohne Schwierigkeit. Die charakteristischen röthlichen Flocken sind in einem eiterigen Sedimente wohl noch leichter sichtbar, als in einem blutigen, und man wählt zur Untersuchung auf Zottengewebe, wenn es angeht, zweckmässig einen möglichst klaren und wenig blutreichen Harn. Man lässt denselben genügend lang sedimentiren, bringt das Sediment auf ein Uhrglas, hebt die röthlichen Flocken mit einer für mikroskopische Arbeiten dienenden Pincette heraus und untersucht dieselben unter dem Mikroskope.

Das Zottengewebe bietet sich im Harne entsprechend dem Entwicklungszustande desselben in verschiedener Weise dar; frisches, unversehrtes Zottengewebe wird überhaupt nie spontan beim Uriniren entleert, ein solches kann nur dann erhalten werden, wenn man mit einem Catheter in die Blase eingeht und dabei frische Vegetationen, welche sich in das Fenster des Instrumentes lagern, mit herausreisst; gewöhnlich kommt im Harnsedimente nur abgestossenes necrotisches Zottengewebe vor.

Ein ziemlich gut erhaltenes Zottengewebe findet man nur am Beginne der Erkrankung. Wie Fig. 49 zeigt[1]), sieht man in einem solchen Falle ein fetziges Gebilde, von welchem aus in grösserer Menge den Fransen eines Tischtuches nicht unähnlich Zotten abgehen, die umso deutlicher und schöner sichtbar sind, je geringer der epitheliale Belag derselben ist. Da die Zotten necrotisch und demgemäss deren Gefässe grösstentheils arrodirt und theilweise zerstört sind, findet man im Lumen derselben nur selten unversehrte Blutkörperchen.

Beim eigentlichen Zottenkrebs, wo der Epithelbelag der necrotischen Zotte in Zerfall begriffen ist, gelingt es sehr schwer, Bilder zu erhalten, welche noch die charakteristische Gliederung der Epithelzellen erkennen lassen, indem nämlich der necrotische Theil von Eiter-

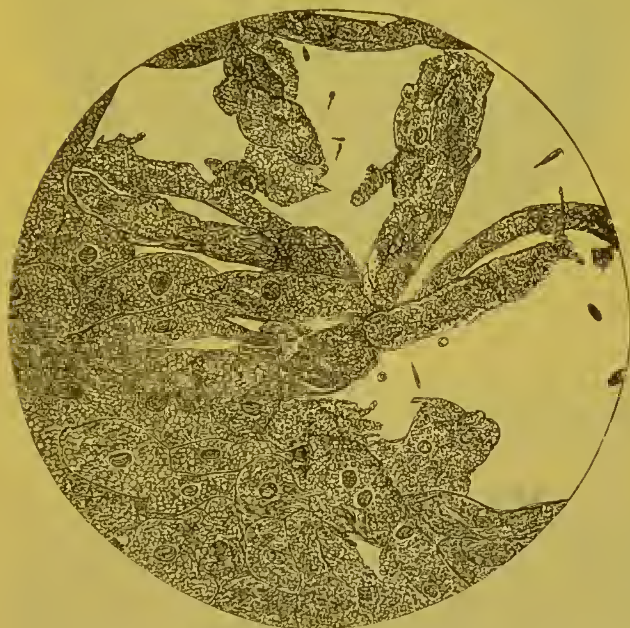
---

[1]) Die beiden folgenden Holzschnitte sind nach Ultzmann's mikrophotographischer Aufnahme, aus „Hämaturie", Wiener Klinik, 1878, entnommen.

körperchen, Blutkörperchen und zahllosen Bacterien durchsetzt, sich vom Gerüste abgestreift findet; nur zuweilen sieht man in diesem Zerfallsproducte noch consistente ästige Gebilde, welche das Gerüste und die Blutgefässe des Zottengewebes darstellen.

Doch findet man beim weiteren mikroskopischen Durchsuchen der soeben geschilderten necrotischen Flocken mit einer stärkeren Vergrösserung häufig für die Diagnose des Zottenkrebses wichtige Befunde. Es fallen an den necrotischen Flocken nicht selten einzelne bräunlich gefärbte Stellen auf, welche, wenn man dieselben genauer untersucht, Hämatoidinkrystalle in Form gelber und bräunlicher rhombischer Täfelchen, auch in Form gelber grasartiger Gebilde enthalten. Lässt man den Krystallen unter dem Deckglase einen Tropfen verdünnter untersalpetersäurehältiger Salpetersäure zufliessen, so verändert der braungelbe Fleck, ja selbst das ganze necrotische Zottengewebe seine Farbe in Grün, Blau und Violett (Gmelin's Reaction, s. pag. 253). Nun ist aber das Hämatoidin ein charakteristischer Befund für hämorrhagische Ablagerungen und insoferne für die Diagnose von Zottenkrebs der Blase verwerthbar. Da das Hämatoidin in Alkalien löslich ist, kann dieser Befund nur im sauer reagirenden Harn beobachtet werden.

Fig. 49.



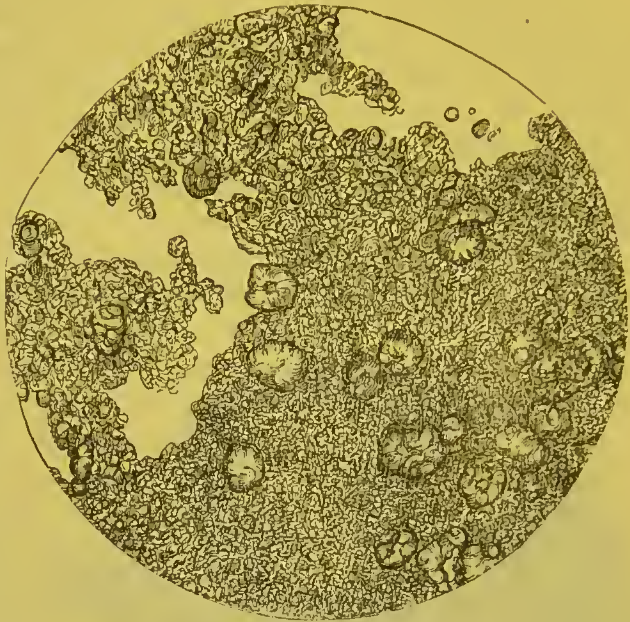
Gut erhaltenes Zottengewebe aus dem Harnsedimente bei Papillom der Blasenschleimhaut. Nach Ultzmann.

Ultzmann fand in derartigen necrotischen Gewebsflocken, ebenfalls nur bei saurer Reaction des Harnes, überdies eigenthümliche Krystalle, wie sie sonst nie im freien Harnsedimente auftreten (s. Fig. 50). Es sind dies kleine, farblose, runde Rosetten, die sich nur in concentrirten Säuren und Alkalien, und zwar ohne Gasentwicklung auflösen; verdünnte Essigsäure lässt sie unverändert. Er hält diese Gebilde für ein diagnostisches Merkmal des Zottenkrebses; sie stellen eine ungewöhnliche Krystallisationsform des oxalsauren Kalkes dar, denn sie brausen nach dem Glühen auf dem Platinblech auf Zusatz von Säuren lebhaft auf.

In alkalischen Harnen findet man das necrotische Zottengewebe meistens von krystallinischen Erdphosphaten und von harnsauerem Ammon durchsetzt, theilweise auch incrustirt. Zuweilen findet man

in diesen incrustirten Flocken auch noch Reste von dem Gerüste des Zottenkrebses. Derartige incrustirte Flocken kommen bei Gegenwart stärkerer, eiteriger Blasencatarrhe im späteren Verlauf der Erkrankung vor, bei der Entleerung derselben haben die Patienten das Gefühl von sandigen Gebilden, die sich durch die Harnröhre drängen.

Fig. 50.



Farblose sphäroidale Rosetten im necrotischen Zottengewebe. Nach Ultzmann.

§. 78. Mikroorganismen im Harn.

Der frisch entleerte normale Harn ist frei von Mikroorganismen. Findet man solche im Harne, so sind sie entweder von aussen in den schon entleerten Harn gelangt, oder sie sind aus den Blutwegen in die Nieren gelangt, oder sie stammen aus verschiedenen Partien des uropoëtischen Systems, z. B. der Blase, wo sie, einmal von Aussen eingeführt, sich reichlich entwickeln und mit dem Harn entleert werden. Die im Harne vorkommenden Mikroorganismen zählen zu den Spaltpilzen, Sprosspilzen und Schimmelpilzen. Während die beiden letzteren Arten der Pilze, sowie einige harnstoffzersetzende, direct nicht pathogene Spaltpilze, immer nur von Aussen in den Harn gelangen, kommen bei verschiedenen Infectionskrankheiten viele Arten von pathogenen Spaltpilzen durch Vermittlung der Niere aus der Blutbahn in den Harn.

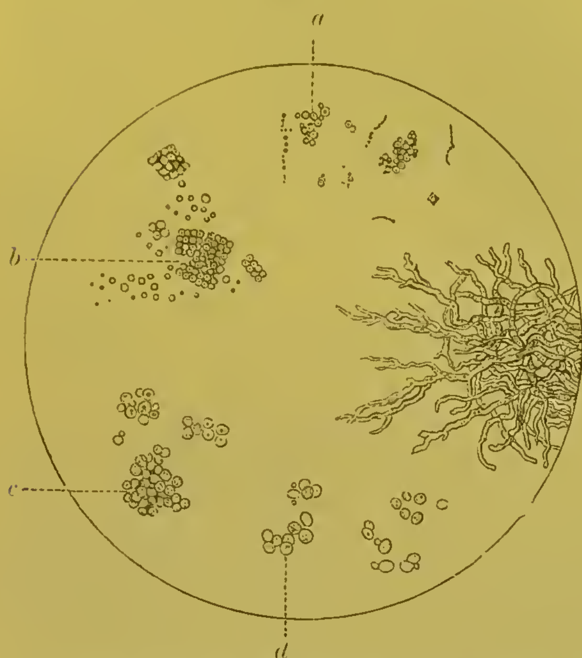
Als Bacteriurie bezeichnen Roberts, A. Peyer u. A. eine eigenthümliche mykotische Affection der Blase, bei welcher stets ein an nicht pathogenen Bacillen reicher, getrübter, zumeist stechend riechender Harn entleert wird. In solchem Harne findet man geringe Eiweissmengen, welche jedoch nur von dem Lebensprocesse der Bacterien herrühren. Um den Harn zu klären, muss man ihn entweder durch ein Pasteur'sches Bacterienfilter filtriren oder man versetzt ½ Eprouvette Harn mit 1—2 Ccm. Bariumcarbonat, schüttelt und filtrirt dann durch ein gewöhnliches Filter.

Die Bacillen eines Harnes bei Bacteriurie fanden Schottelius und Reinhold fünfmal so lang als breit; Gelatine-Plattenculturen zeigten wenig charakteristische, weissgraue, schwach granulirte Colonien; bei Uebertragung auf Thiere erwiesen sich die Bacillen nicht pathogen. Die der Bacteriurie zu Grunde liegende

Infection dürfte bei Frauen zumeist von der Vagina aus stattfinden, bei Männern kommt Bacteriurie manchmal nach vorausgegangener gonorrhoischer Prostatitis vor; doch wurde sie auch bei Individuen beobachtet, bei denen ein localer Infectionsherd absolut nicht nachgewiesen werden konnte.

Durch die Benützung unreiner (nicht sterilisirter) Katheter können verschiedenartige Bacillen in die Blase gelangen, die eine Bacteriurie mit und ohne nachfolgender Cystitis erzeugen können.

Fig. 51.

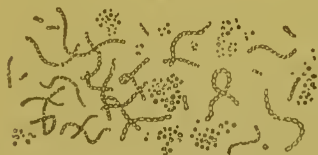


a Micrococcen in kurzen Ketten und dichten Gruppen. *b* Sarcine. *c* Sprosspilze im saueren Harn. *d* Hefezellen aus diabetischem Harn. *e* Schimmelpilze.

1. Sprosspilze. Den Hefezellen ähnliche, aber kleinere Sprosspilze kommen selten im saueren Harne nach mehrtägigem Stehen vor (s. Fig. 51 *c*). Die eigentlichen Hefezellen im diabetischen Harn, erscheinen bald rosenkranzähnlich an einander gereiht, bald zu Häufchen gruppirt, an einzelnen Zellen ist die Bildung von Sprossen wahrnehmbar (s. Fig. 51 *d*), von Essigsäure werden sie nicht gelöst und mit Alkali behandelt werden sie nicht gelatinös.

2. Schimmelpilze. Man findet sie im Harn nur, wenn derselbe Tage lang gestanden und faulig geworden ist, auf der Oberfläche grauliche Rasen bildend, häufig auch im faulenden diabetischen Harn, nachdem der Zucker durch alkoholische Gährung zerstört worden ist (s. Fig. 51 *e*).

Fig. 52.



Mikrococcus ureae. Nach v. Jaksch.

3. Bacterien. Von den zahlreichen Spaltpilzen, welche aus der Luft in den Harn gelangen und hier, den Harnstoff in Kohlensäure und Ammoniak zerlegend, die alkalische Harngährung einleiten, ist am häufigsten der Mikrococcus ureae ein regelmässiger Bewohner der Luft, zumeist an der Oberfläche des Harnes auffindbar; er erscheint in Form länglicher, in Ketten angeordneter, relativ grosser Cokkenreihen (s. Fig. 52). Ausser diesem Mikrococcus sind aber auch zahlreiche andere Bacterien bekannt, die sämmtlich Harnstoff in kohlensaueres Ammoniak zerlegen, sogenannte Urobacterien, und die ebenfalls als Erreger der alkalischen Harngährung zur Geltung kommen.

Es sind als Harnstoff zersetzende Cokken und Bacillen beschrieben Mikrococcus ureae liquefaciens Leube, Bacillus ureae Leube, Staphylococcus ureae candidus Lundstroem, Staphylococcus ureae liquefaciens Lundstroem, Urobacillus Freudenreichii, Urobacillus Maddoxii. Letzterer macht den Urin schleimig und fadenziehend.

Die im Harne vorkommenden Bacterien können *a)* entweder von Aussen durch Catheterismus und ähnliche Ursachen in den Harn gelangen oder sie stammen *b)* aus dem Körper selbst, indem sie bei den Erkrankungen der verschiedenen Organsysteme, insoferne dabei Mikroorganismen in der Niere vorkommen, auch bei Erkrankungen der Harnorgane selbst, durch den Harn nach Aussen entleert werden. Es führt also der Befund von Bacterien im Harne nicht nothwendiger Weise zur Annahme einer Erkrankung des uropoëtischen Systems, indem durch den Harn in zahlreichen Fällen die Bacterien aus den Organismus nach Aussen befördert werden.

Es wurden die specifischen Mikrokokken im Harne gefunden bei Endocarditis, bei Erysipel, Typhus, Tuberculose, Rotz, Anthrax, bei Recurrensfieber, bei Gonorrhoe.

Ueberdies hat man im Harne nachgewiesen: Mikrokokkus ochroleucus, im normalen Harn und im Eiter von Urethritis (Prove, Legrain). Streptocokkus giganteus urethrae im normalen Harn (Lustgarten und Mannaberg), Schwefelwasserstoff erzeugende Bacterien (Rosenheim und Holschewnikoff), Bacillus septicus vesicae im Harn bei an Cystitis und Pyelitis Leidenden, zugleich mit anderen Mikroben (Clado), ferner Urobacillus liquefaciens septicus bei Cystitis und Pyelonephritis (Krogius), schliesslich einen dem Proteus vulgaris nahestehenden Urobacillus liquefaciens (Julius Schnitzler). Bei Cystitis kommen häufig auch Staphylokokkus pyogenes albus et aureus im Harne vor.

Selten findet man die charakteristischen Packetcokken der Sarcine (s. Fig. 51 *b*) im Harne, ferner als accidentellen Befund Leptothrixfäden, welche aus dem Vorhautsacke in den Harn gelangen können.

Die mikroskopische und selbst culturelle Untersuchung von Bacterien in Flüssigkeiten überhaupt und daher auch im Harne kann unter Umständen, so namentlich wenn die Bacterien in demselben in nicht allzu grossen Mengen vorhanden sind und der Harn auch nicht reich an morphotischen Elementen überhaupt ist, grossen Schwierigkeiten unterliegen, denn die Bacterien sind in Flüssigkeiten unter natürlichen Verhältnissen meistens nicht frei suspendirt, sondern mehr weniger gebunden an morphotische Elemente welcher Art immer. Es ist daher begreiflich, dass, wie ja auch die Erfahrung lehrt, die Bacterien sich im Sediment bei längerem Stehen des Harnes, selbst in reichlicherer Menge, vorfinden, obzwar man in dem frisch gelassenen Harn vielleicht lange vergeblich nach solchen sucht. Daher erweist sich die Sedimentirung des Harnes als ein Mittel, welches geeignet ist, die Auffindung der Bacterien in demselben wesentlich zu erleichtern. Statt der etwas langwierigen Methode des Sedimentirens durch ruhiges Stehenlassen kann man sich nach den Erfahrungen der letzten Zeit zweckmässig der Centrifugirung (pag. 286) bedienen. Hat man nun auf eine oder die andere Weise das Sediment eines auf Bacterien zu untersuchenden Harnes erhalten,

so entnimmt man vorsichtig mit sterilisirter Pipette eine kleine Menge vom Sediment und benützt dasselbe nun direct zur bacteriologischen Untersuchung nach den jetzt allgemein gebräuchlichen Methoden. Dabei wird es natürlich darauf ankommen, welche Zwecke man bei dieser Untersuchung verfolgen will.

Handelt es sich um den Nachweis von Bacterien überhaupt, so kann man sich häufig auf die mikroskopische Untersuchung beschränken, wobei man die Bacterien entweder ohne jede weitere Präparation, sei es nun im hängenden Tropfen oder in Präparaten untersucht, wie man sie gemeinhin bei der Untersuchung von Flüssigkeiten anfertigt, oder aber in Deckglas-Präparaten mit nachfolgender Färbung, zu welch letzterer sich bekanntlich die basischen Anilinfarben am besten eignen.

Nun gibt es aber auch Fälle, in welchen trotz vielfacher mikroskopischer Untersuchung Bacterien in Flüssigkeiten nicht gefunden werden, während ein solcher Nachweis durch Culturen noch gelingt. Es empfiehlt sich daher in Fällen, wo die Untersuchung des Harnes auf Bacterien mittelst des Mikroskopes ein negatives Resultat ergibt, sich nicht mit dieser einen Untersuchungsmethode zu begnügen, sondern in einem solchen Falle auch das Culturverfahren in Anwendung zu bringen. Das Resultat des letzteren wird natürlich je nach der Art der Bacterien und je nach den Verhältnissen, unter denen die Culturen gehalten wurden, ein verschiedenes sein.

Kommt es darauf an, in einem Harn nach bestimmten Arten von Bacterien zu suchen, so kann in einzelnen Ausnahmsfällen auch schon die mikroskopische Untersuchung allein ein befriedigendes Resultat liefern, und zwar dann, wenn es sich um solche Arten von Bacterien handelt, die durch ihr tinctorielles Verhalten charakterisirt sind, wie z. B. Tuberkelbacillen. In der weitaus grössten Mehrzahl der Fälle wird man jedoch zur Anlegung von Culturen schreiten müssen, da die morphologischen Eigenschaften der Bacterien nicht geeignet sind, für sich allein als Unterscheidungsmerkmale der einzelnen Bacterienarten zu dienen.

Anhang. An organisirten zelligen Gebilden werden ferner im Harnsedimente aufgefunden:

Spermatozoen, bei den verschiedenen Formen der Spermatorrhoe und in dem nach dem Coitus entleerten Harn; sie sind leicht erkennbar an der eigenthümlichen Gestalt mit kurzem, dreiseitigem, birnförmigem Kopf, an dem pfriemförmigen Mittelstück mit der langen, fadenförmigen Cilie. Nach längerem Stehen im Harn haben sie ihre Beweglichkeit verloren; im gleich nach der Ejaculation entleerten Harn führen sie lebhafte Bewegungen aus, zumal nach Zusatz eines Tropfens von 5procentiger Dinatriumphosphatlösung.

Im Sedimente des samenhältigen Harnes findet man manchmal auch geschichtete, in ihrem Centrum meist fein gekörnte, häufig mit einem centralen Kernchen versehene mattweisse Amyloidconcremente, welche dem, dem Samen beigemengten, Prostatasecrete entstammen. Ueberdies fanden Lallemand und Trousseau im samenhältigen Harn eigenthümliche, ohne Vergrösserung erkennbare Gebilde, durch welche die Diagnose des Samenflusses ohne Mikroskop

ermöglicht werden sollte. Es sind dies fast völlig durchsichtige, gequollenen Sagokörnern täuschend ähnliche, ovale, cylindrische, scheibenförmige, vorwiegend aber sphärische, hirsekorn- bis linsengrosse Gebilde von der Consistenz einer weichen Gallerte, welche stets auf dem Boden der Gefässe liegen. Nach Fürbringer repräsentiren diese Körner einen Eiweisskörper aus der Gruppe der Globulinsubstanzen, sie entstammen dem Secret der Samenbläschen und der Nachweis dieser Gebilde als Harnbestandtheil ist deshalb so selten zu führen, weil sie bei längerem Contact mit dem Hodensecret gelöst werden und auch vom Harn selbst unter noch nicht gekannten Bedingungen zerstört werden.

§ 79. Entozoën im Harn.

Entozoën oder Embryonen solcher gelangen durch die Niere oder durch deren Blutgefässe, auch durch Einwanderung von Aussen in den Harn und sind daselbst im Sedimente auffindbar.

1. Filaria sanguinis hominis Lewis kommt in den Tropengegenden der neuen und alten Welt vor, lebt in der Embryonalform massenhaft im Blute des Menschen und bedingt, indem sie das Blut vorzugsweise durch die Niere verlässt, Chylurie und Hämaturie, hingegen ist sie bei Kindern noch nicht beobachtet. Die Filariaembryonen haben einen langgestreckten, schlanken Leib (0·35 Mm. lang) mit abgerundetem Kopf und zugespitztem Schwanzende. Jeder Blutstropfen kann 6—8 Millionen Embryonen enthalten, von denen sich auch die Nieren dicht durchsetzt zeigen.

Fig. 53.



Eier von Distomum haematobium. (Nach mikrophotographischer Aufnahme von Ultzmann.)

2. Distomum haematobium. In Aegypten, Isle de France, Madagascar, Brasilien werden Nieren- und Blasenkrankheiten, Lithiasis und Hämaturie durch diesen Parasiten erzeugt. Der Parasit tritt aus dem Darmcanale mit Vorliebe in die Venen des Mastdarmes über; von hier aus gelangt er in die Venen der Blase, woselbst das Weibchen die Eier ausstösst. Die Eier, welche in grosser Menge producirt werden, verstopfen die feineren Blutgefässe. Diese letzteren bersten an verschiedenen Stellen, die Eier gelangen in das umgebende Gewebe und erzeugen entzündliche Processe. Vermittelst dieser letzteren werden Blutgerinnsel sowohl als auch kleine Partikelchen entzündeter

Blasenschleimhaut in das Cavum der Blase entleert, welche eine grosse Menge von Eiern eingebacken enthalten. Gleichzeitig entwickelt sich ein eiteriger Blasencatarrh mit Hämaturie. Im Sedimente eines solchen Harnes findet man gewöhnlich eine grössere Menge kleiner, röthlicher Flocken, welche unter dem Mikroskope ausgebreitet als Conglomerat von Blut- und Eiterkörperchen eingebettet in necrotisches Gewebe und Fibrinfasern zugleich mit einer grossen Zahl der charakteristischen Eier des Distomum erkannt werden.

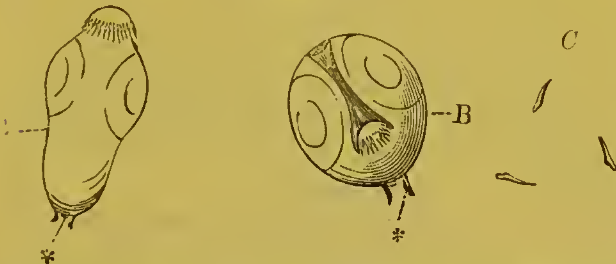
Die Eier von Distomum haematobium (Fig. 53) haben eine ovale Gestalt, sind an dem einen Ende abgerundet, das andere Ende läuft in einen kurzen Stachel aus. Sie sind ungefähr 0·07 Mm. lang und 0·03 Mm. breit. Ihr Inhalt ist granulirt, abgestorbene Eier oder solche, aus welchen der Embryo schon ausgekrochen ist, erscheinen geschrumpft[1]) und mit Kugeln aus kohlensaurem Kalk infiltrirt; zuweilen findet man auch Eier, welche einen seitenständigen Stachel zeigen.

3. Oxyuris vermicularis, die bei Mädchen aus dem After in die Vagina einwandern und im Harn aufgefunden werden.

4. Trichomonas vaginalis kommt bei Frauen im Harne vor.

5. Scheiber[2]) beobachtete im Harne einer an Pyelitis und Nephritis interstitialis leidenden Frau mikroskopisch kleine Rundwürmer des frei lebenden Genus Rhabditis (spec. genitalis Scheiber), welche ebenfalls von der Vagina in den Harn hineingelangt sein müssen.

Fig. 54.



Echinocokkenköpfe. A Mit vorgespülzter Mittelzone und Stirnfortsatz. B Mittelzone und Stirnfortsatz in den Hinterkopf eingezogen. * Stiel des Köpfchens. C Häkchen aus dem flüssigen Inhalte einer Echinococcusblase.

Selten findet man im Harne auch Echinococcusblasen meistens in grösserer Anzahl von der Grösse einer Erbse bis zu der einer Walnuss vor, welche, im Falle sie steril sind, nur aus einer structurlosen Membran bestehen, welche die Echinocokkenflüssigkeit umschliesst; häufig schliesst aber die Blase auch Brutkapseln ein, welche mehr weniger ausgebildete Echinocokkenköpfchen enthalten. Durch das Mikroskop werden sowohl die Echinocokkenköpfchen (Fig. 54 *A* und *B*), als die charakteristischen Haken des Stirnfortsatzes derselben (Fig. 54 *C*) leicht erkannt. In den Harn gelangen sie meistens aus der Niere, möglicherweise aber auch aus anderen Abdominalorganen, durch Verwachsung der Echinocokkencysten mit verschiedenen Partien des uropoëtischen Systems.

Als zufällige Verunreinigungen organischen Ursprunges findet man bei der mikroskopischen Untersuchung des Harnsedimentes Fetttropfen (pag. 258), welche durch eingeölte Instrumente in den Harn gelangen, Gespinnst-

[1]) „Ueber Hämaturie.“ Wiener Klinik. 1878, 4. und 5. Heft.
[2]) Virchow's Archiv. Bd. LXXXII, pag. 161.

fasern von der Leibwäsche herrührend, ferner Stärkekörner, entweder von der Leibwäsche oder von zu cosmetischen Zwecken gebrauchten Pulvern stammend. Diese Funde können den ungeübten Mikroskopiker überraschen, auch zu falschen Schlüssen verleiten. Von Gespinnstfasern findet man im Harnsedimente: Flachs- und Baumwollfasern, Seiden- und Schafwollfäden. Die Flachsfaser erscheint als walzenförmiges, stellenweise verdicktes Gebilde und zeigt schräg über die Faser verlaufende Linien, nämlich die Porencanäle; sie wird durch Jodlösung und Schwefelsäure blau gefärbt, ebenso auch die Baumwollfaser, welche unter dem Mikroskope ein plattes, stellenweise schraubenähnlich gewundenes Band darstellt. Die Seide zeigt glänzende, dichte, walzenförmige, solide Doppelfäden, welche durch Zuckerlösung mit Schwefelsäure unter gleichzeitigem Auflösen rosenroth gefärbt werden; auch die Wollhaare werden durch dieses Reagens roth gefärbt, doch sind diese Gebilde mit ziegelartig sich deckenden Schüppchen bedeckt und zeigen, wie alle Säugethierhaare, nach Behandeln mit Aetzlauge einen deutlichen Markstrang in der Längsaxe. Sämmtliche Stärkekörner — Kartoffel, Weizen, Reis — werden an der Blaufärbung nach Zusatz einer wässerigen Jod-Jodkaliumlösung erkannt.

II. Unorganisirte Sedimente.

Die unorganisirten Sedimente lassen sich zweckmässig nach der Reaction des Harnes trennen, in welchem sie zur Ausscheidung gelangen. Man findet demnach:

I. Im saueren Harn:		II. Im alkalischen Harn:	
a) Harnsaueres Natron und Kali amorph.		*a)* Tricalciumphosphat, $Ca_3(PO_4)_2$	amorph
b) Harnsäure	krystallinisch	*b)* Kohlensaueren Kalk	amorph
c) Oxalsaueren Kalk	krystallinisch	*c)* Harnsaueres Ammon	krystallinisch
d) Cystin	krystallinisch	*d)* Phosphorsauere Ammon-Magnesia (Tripelphosphat)	krystallinisch
e) Xanthin	krystallinisch	*e)* Trimagnesiumphosphat $(Mg_3(PO_4)_2$ (sehr selten).	krystallinisch
f) Leucin und Tyrosin.	krystallinisch		

III. Im schwach saueren Harne an der Grenze vor dem Eintritt der alkalischen Reaction: Krystallinisches Dicalciumphosphat, $CaHPO_4$.

§. 80. Sedimente des saueren Harnes.

1. Saueres harnsaueres Natron, seltener das entsprechende Kaliumsalz, lehmgelber, ziegelrother, pulverförmiger Niederschlag, schon beim gelinden Erwärmen löslich, erscheint unter dem Mikroskope in moosförmig gruppirte Haufen, die aus kleinen amorphen Körnchen bestehen. Auf Zusatz eines Tropfens Salzsäure zum mikroskopischen Präparate scheidet sich in einer halben Stunde krystallinische Harnsäure aus (s. *b* Fig. 7, pag. 27 und pag. 81—83).

2. Harnsäure, weisslichgelb- bis braunroth gefärbte Krystalle, unlöslich in Salzsäure, vierseitige rhombische Tafeln bildend, welche durch Abstumpfung zweier gegenüberliegender Winkel die Fass-, Wetzstein- und Spindelform annehmen, durch Abstumpfen der längeren Seiten entstehen sechsseitige Tafeln, häufig Durchwachsungskrystalle bildend (s. Fig. 14 und pag. 77—78).

3. Oxalsauerer Kalk, erscheint als spontan abgeschiedenes Harnsediment in Form kleiner, glänzender Quadratoctaëder, welche, von oben gesehen, den Briefconverts ähnlich sehen, seltener in kürzeren oder längeren Prismen mit pyramidalen Endflächen oder auch in Form von Scheiben mit radiärer Streifung oder sanduhrförmiger Einschnürung; unlöslich in Essigsäure, löslich in Salzsäure (s. Fig. 18 und pag. 125).

Wird der oxalsauere Kalk auf künstlichem Wege durch Fällung eines löslichen Kalksalzes mittelst oxalsauerem Ammon dargestellt, so scheidet er sich als amorphes Pulver aus.

4. Cystin. Farblose, regulär sechsseitige Tafeln, löslich in Salzsäure, in Alkalien und in Ammoniak (s. Fig. 29, pag. 261).

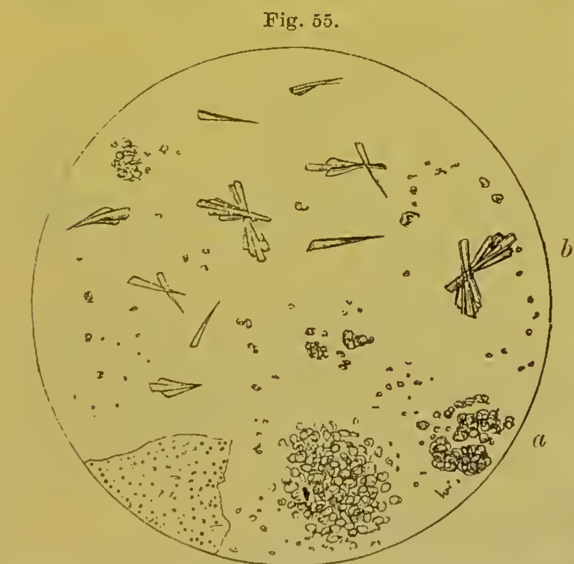
5. Xanthin, sehr seltenes Sediment, reguläre oder längliche sechsseitige Tafeln oder in Wetzsteinform, löslich in Ammoniak und in Salzsäure, schwefelfrei (s. pag. 71).

6. Leucin und Tyrosin. Ersteres aus gelblichen Kugeln mit concentrischer Streifung, oder weissen Blättchen mit undeutlichen Contouren bestehend, löslich in Säuren und Alkalien; letzteres feine farblose seidenglänzende Nadeln bildend, in Alkalien leicht, in Essigsäure schwer löslich (s. Fig. 30 und pag. 265).

§. 81. Sedimente im alkalischen Harn.

1. Tricalciumphosphat, $(PO_4)_2Ca_3$, basisch phosphorsauerer Kalk und Trimagnesiumphosphat, $(PO_3)_2Mg$ basisch phosphorsauere Magnesia, amorphe Körnchen, durchsichtige Schollen oder zellenähnliche Kugeln bildend, in Essigsäure ohne Gasentwicklung löslich.

Fig. 55.

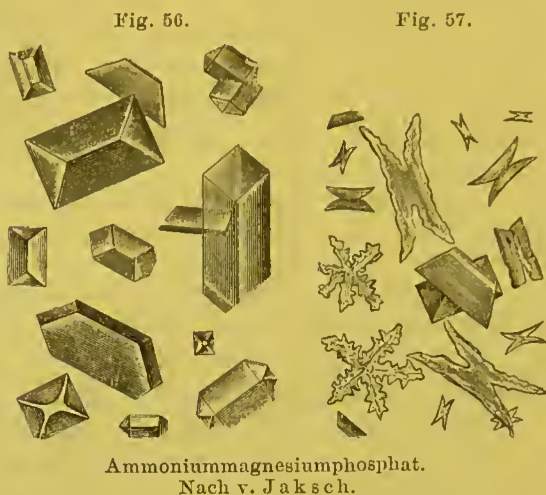


a Kleinkörniger kohlensauerer Kalk. *b* Krystallinischer neutraler phosphorsauerer Kalk.

2. Calciumcarbonat, CO_3Ca, farblose oder weisse, amorphe oder krystallinische Körnchen von verschiedener Grösse, die drusen- oder haufenförmig aneinander gelagert sind; selten auf der Harnoberfläche schillernde Häutchen bildend; sie lösen sich in Essigsäure unter Kohlensäureentwicklung (s. Fig. 55 *a*).

3. Ammoniummagnesiumphosphat, $PO_4MgNH_4 + 6H_2O$, Tripelphosphat, neben amorphen Erdphosphaten, doch auch allein in Harnen, in denen freies Ammoniak vorkommt, zumeist in der charakteristischen Form der sargdeckelähnlichen Krystalle, grosse Prismen mit schrägen End-

flächen bildend (s. Fig. 56). An der Oberfläche von Harnen, in denen die alkalische Reaction durch freigewordenes Ammoniak eben auftritt, findet man häufig weisse Häutchen, die unter dem Mikroskope eigenthümliche Formen des Ammoniummagnesiumphosphates erkennen lassen. Es sind dies schneeflocken- und farnkrautähnliche, zackige Gebilde, welche beim raschen Auskrystallisiren allein oder mit den regelmässigen Sargdeckelformen auftreten (s. Fig. 57). Die Krystalle sind in Essigsäure leicht löslich.



Ammoniummagnesiumphosphat.
Nach v. Jaksch.

4. Harnsaueres Ammon, gelbe, undurchsichtige Kugeln, oft mit spitzen Kryställchen besetzt, auch in zackigen Aggregationsformen, an deren Peripherie einzelne radiär gelagerte Krystallnadeln sichtbar sind (s. Fig. 15 und pag. 82).

§. 82. Sedimente im schwach saueren Harn.

Dicalciumphosphat, $CaHPO_4 + H_2O$ (neutraler phosphorsauerer Kalk), keilförmige, vereinzelte, auch zu Garben und Rosetten gruppirte Krystalle, in Essigsäure leicht löslich (s. Fig. 55 *b*).

Auch Ammoniummagnesiumphosphat ist im schwach saueren Harn auffindbar. Doch ist das Auftreten desselben stets ein Zeichen, dass in dem betreffenden Harn sich schon freies Ammoniak entwickelt hat, also die Zersetzung des Harnstoffes im Ammoniumcarbonat schon im Gang ist; die noch zu beobachtende schwach sauere Reaction zeigt nur, dass noch nicht so viel Ammoniak gebildet ist, um die ganze Harnmenge alkalisch zu machen.

Andererseits ist oxalsauerer Kalk, als in Alkalien unlöslich, auch im alkalischen Harn auffindbar. Harnsäure und Urate kommen nur dann im alkalischen Harn vor, wenn der Harn erst nach ihrer Ausscheidung diese Reaction angenommen hat und wenn sie überdies in organische Massen derartig eingelagert sind, dass die Einwirkung der alkalischen Flüssigkeit auf dieselben verzögert wird.

§. 83. Seltene Sedimente.

I. Im saueren Harne.

1. Calciumsulfat, $CaSO_4 + H_2O$, schwefelsauerer Kalk, lange farblose Nadeln, seltener an den Enden meist schief abgeschnittene Tafeln bildend, auch in undeutlichen krystallinischen Massen auftretend. Unlöslich in Essigsäure, schwer löslich in Mineralsäuren und Wasser (s. Fig. 58).

Das isolirte Sediment in heissem Wasser gelöst, die Lösung mit Salpetersäure angesäuert und mit Bariumnitrat versetzt, lässt einen Niederschlag von Bariumsulfat fallen. Eine zweite Portion der salpetersaueren Lösung wird mit Ammoniak neutralisirt und mit Ammoniumoxalat versetzt, es fällt ein Niederschlag von oxalsauerem Kalk.

Fig. 58.



Schwefelsauerer Kalk. Nach v. Jaksch.

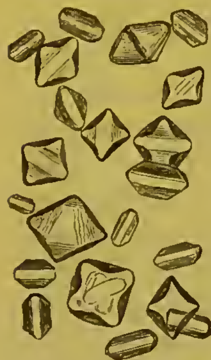
2. Hippursäure scheidet sich wegen seiner leichten Löslichkeit in wässeriger Flüssigkeit sehr selten in Form von Nadeln oder rhombischen Prismen im Sedimente aus (s. Fig. 17 und pag. 93).

3. Bilirubin, amorphe gelbe Körnchen oder gelbe Nadeln und Blättchen, die manchmal auch in Eiterkörperchen oder Fetttropfen eingeschlossen vorkommen. (S. Fig. 28 und pag. 252, ferner pag. 255, 3.)

4. Hämoglobin, amorph oder krystallinisch in Harncylindern eingeschlossen.

5. Fett, platte Scheiben mit stark lichtbrechenden, ziemlich breiten Contouren. Sehr selten wurden auch nadelförmige Krystalle, welche aus Kalk- oder Magnesiasalzen der Fettsäuren (Seifen) bestehen, gefunden.

Fig. 59.



Krystallinisches Trimagnesiumphosphat. Nach v. Jaksch.

II. Im alkalischen Harn.

1. Krystallinisches Magnesiumphosphat, $(PO_4)_2 Mg_3 + 22 H_2O$. Die Krystalle bestehen aus grossen länglichen, stark lichtbrechenden, rhombischen Tafeln, die spitzere Ecke häufig durch eine neue Linie abgestumpft; sie sind leicht löslich in Essigsäure. Die Krystalle sind beobachtet von Stein [1]) in einem Falle von Dilatatio ventriculi und von Ultzmann [2]) bei Neurosen des Harn- und Geschlechtsapparates. (S. Fig. 59.)

2. Indigo, zumeist in dunkelblauen schollenförmigen, krystallinischen Bruchstücken oder in feinen, meist sternförmig angeordneten Nadeln; im ammoniakalisch zersetzten Harne, manchmal auch schon mit freiem Auge auf dem Boden des Gefässes als dunkelblaues Pulver erkennbar (s. pag. 113).

§. 84. Gang der Harnuntersuchung.

Die Untersuchung des Harnes ist eine verschiedene, je nach den Zwecken, die damit verbunden werden. In manchen Fällen be-

---

[1]) Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. XVIII, pag. 207.

[2]) Wiener Klinik. 1879, Heft 5 und 6.

gnügt sich der Arzt, angeregt durch das Krankheitsbild, welches der Patient darbietet, nach bestimmten anomalen Bestandtheilen des Harnes — Eiweissstoffe, Zucker, Aceton u. s. w. — zu suchen.

Soll das Bild einer Krankheit durch das Verhalten des Nierensecretes bei derselben vervollständigt werden, dann ist eine eingehendere Untersuchung des Harnes geboten; ebenso in vielen Fällen, wo die Harnuntersuchung als Behelf zur Orientirung in der Diagnose in Anwendung kommt.

Eine eingehende Untersuchung des Harnes umfasst die Prüfung 1. der allgemeinen Eigenschaften des Harnes, 2. die quantitative Bestimmung der normalen Bestandtheile, 3. den Nachweis und die etwaige Bestimmung etwa vorhandener anomaler Bestandtheile des Harnes und 4. die mikroskopische Untersuchung des Harnsedimentes.

Doch wird eine Harnuntersuchung in diesem Umfange schon wegen der Zeit und Mühe, die die Ausführung derselben beansprucht, nur für wissenschaftliche Zwecke vorgenommen und selbst in diesem Falle wird man je nach dem Zweck der Untersuchung nur die Mengen jener Harnbestandtheile bestimmen, von deren quantitativem Verhalten ein Aufschluss in der vorliegenden Frage zu erwarten ist.

Damit bei der Untersuchung des Harnes kein für die Diagnose wichtiger Befund übersehen werde, wird man dieselbe zweckmässig in der hier skizzirten Reihenfolge vornehmen.

Man prüft:

1. Die allgemeinen Eigenschaften des Harnes nach den §§. 1—6. Es geben specifisches Gewicht, Farbe, Geruch und Reaction des Harnes wichtige semiotische Anhaltspunkte.

2. Enthält der Harn Sediment, so giesst man die darüber stehende Harnflüssigkeit ab und benützt den eventuell filtrirten Harn und das Sediment, jedes für sich, zur weiteren Prüfung. Hat der Harn noch nicht sedimentirt, so wird ein Theil desselben in einem Glase zur Abscheidung des Sedimentes 24 Stunden lang an einen kühlen Ort hingestellt. Bei sehr spärlichem Sedimente giesst man die überstehende Flüssigkeit vorsichtig ab und bringt den Rückstand in ein Spitzgläschen, um ihn in dem schmalen Theile desselben auf einen möglichst kleinen Raum zusammenzubringen. Rasches Sedimentiren wird durch Centrifugiren des Harnes erreicht (s. V. Abschnitt).

3. Man filtrirt eine Harnprobe und untersucht dieselbe auf Eiweiss nach §. 46.

Bei Ausführung der Salpetersäureprobe verräth sich die Gegenwart von Gallenfarbstoffen häufig durch grüne Färbung am unteren Rande des Eiweissringes.

4. Man untersucht auf die Gegenwart von Schleimsubstanzen nach §. 53.

Wurde Eiweiss im Harne nachgewiesen, dann muss dasselbe, bevor man in der Untersuchung fortfährt, aus dem mit Essigsäure schwach angesäuerten Harne durch Kochen gefällt und durch Filtration entfernt werden.

5. Man prüft auf Zucker nach §. 54 u. f., auf Aceton nach §. 61;

6. auf den Gehalt des Harnes an indigobildender Substanz nach §. 113;

7. auf die Gegenwart von Gallenfarbstoffen nach §. 57.

8. Eiweissgehalt, auch röthliche Färbung des Harnes führen zur Untersuchung auf Blut und Blutfarbstoffe, §. 65.

9. Bei Krankheiten, in welchen das Vorkommen abgesackter Eiterherde oder die Resorption von Producten der Entzündung innerer Organe angenommen werden kann, wird man nach Pepton, §. 52, suchen.

Um auf die Mengenverhältnisse der normalen Harnbestandtheile zu prüfen, sind bei den Praktikern sogenannte Schätzungsproben im Gebrauch. Man beobachtet den bei der Fällung der Chloride, Phosphate, Sulphate in einer Proberöhre entstehenden Niederschlag und urtheilt aus der Menge desselben, ob die normalen Bestandtheile in dem untersuchten Harne vermehrt oder vermindert sind.

Dass solche Schätzungsanalysen, welche auf der falschen Voraussetzung beruhen, dass man aus dem Volum eines Niederschlages selbst in einer so complexen Flüssigkeit, wie der Harn sie darstellt, ohne weiteres auf das Gewicht desselben schliessen kann, keinen wissenschaftlichen Werth besitzen, bedarf keiner weiteren Erörterung. Der praktische Werth einer solchen Schätzungsprobe ist nur für die Bestimmung der Chloride im Fieberharn in der Praxis statthaft. Nur im Fieber bei acuten Krankheiten kann bei sehr hohem specifischen Gewicht die Menge der Chloride so vermindert sein, dass die bei der Fällung derselben mit Silbernitrat entstandene Trübung im auffallenden Gegensatze mit der voluminösen käsigen Ausscheidung des Chlorsilbers unter normalen Verhältnissen steht. Es liegt dies eben in der ganz bedeutenden Verminderung, welche die Ausscheidung der Chloride während fieberhafter exsudativer Processe erleidet.

Für die Abschätzung der absoluten Mengen der Sulphate und Phosphate bietet aber das specifische Gewicht und der fixe Rückstand, §. 2, viel sicherere Anhaltspunkte als irgend welche Schätzungsprobe, die auf dem Nachweis durch Fällung beruht.

Zur Feststellung von Ernährungsanomalien mittelst der Harnanalyse, namentlich zur Bestimmung der Menge des im Harn erscheinenden Stickstoffes und der Mengenverhältnisse, in denen die verschiedenen Formen desselben (Harnstoff, N-hältige Extractivstoffe, Ammoniak, Harnsäure) ausgeschieden werden, kommen die in den §. 9—17 angegebenen Bestimmungsmethoden zur Anwendung.

Bei gewissen Krankheiten des Stoffwechsels wird auch die Bestimmung der metallischen Bestandtheile des Harnes (s. die §§. 39—42) werthvolle Aufschlüsse geben.

Im Uebrigen setzt die erfolgreiche Untersuchung des Harnes eine Uebung in der Ausführung des Nachweises und der Bestimmung der Harnbestandtheile voraus und eine Verwerthung derselben für klinische Zwecke wird nur ermöglicht durch die Kenntniss von der Bedeutung der einzelnen Bestandtheile des Harnes im gesunden und kranken Zustande des Körpers. Nur derjenige Kliniker, der den ganzen Inhalt

der Harnanalyse beherrscht, wird im gegebenen Falle alle Behelfe verwerthen, welche dieselbe der Diagnostik liefert. So wird er z. B. bei Verdacht auf Carbolsäurevergiftung nicht versäumen, auf das Verhalten der gebundenen Schwefelsäure (s. aromat. Aethersäuren, §. 37, pag. 153 u. f.) zu prüfen; für die Gegenwart von Consumptionskrankheiten, auch für die der acuten, circumscripten Peritonitis, erhält der Nachweis der indigobildenden Substanz (§. 26, pag. 113) Wichtigkeit. Bei Symptomen, welche auf Vergiftung mit einem Alkaloid, auf Intoxication durch Medicamente oder auf eine solche mit anorganischen Substanzen hinweisen, darf der Arzt es niemals versäumen, auch den Harn als Untersuchungsobject zu benützen (s. IV. Abschnitt).

Bei der Untersuchung des Sedimentes kommen für die Diagnose der Krankheiten des uropoëtischen Systems insbesondere die organisirten Bestandtheile in Betracht, während die nichtorganisirten Sedimente durch ihr Erscheinen mehr die gesammte Zusammensetzung des Harnes charakterisiren und den Arzt auf die mannigfaltigen Zustände des Organismus aufmerksam machen, welche auf Reaction und Concentration des Harnes von Einfluss sind, abgesehen von den Fällen, wo das Erscheinen gewisser Bestandtheile (oxalsaurer Kalk, Harnsäure, Urate) in sehr grosser Menge dem Arzte einen werthvollen Fingerzeig liefert, seine Untersuchungen in einer bestimmten Richtung fortzusetzen.

§. 85. Die Harnconcremente.

In verschiedenen Theilen des uropoëtischen Systems treten Concremente auf von der Grösse eines Stecknadelkopfes und darüber als sogenannter Harngries, bis zur Grösse einer Walnuss. Je nach dem Orte des Vorkommens derselben unterscheidet man Nierensteine, Ureterensteine, Harnröhrensteine und Blasensteine.

Theilt man einen Harnstein mit einer feinen Säge vorsichtig in der Weise, dass diese gerade durch die Mitte des Steines geht, so bemerkt man, dass derselbe meistens aus concentrischen Schichten besteht, welche hie und da gleichartig, häufig aber auch in Farbe, Consistenz und Zusammensetzung verschieden sind. Sie bilden sich meistens um einen Kern, welcher vielleicht Blutgerinnsel oder Schleim ist, oder ein aus der Niere herabgewandertes hirsekorngrosses Concrement oder irgend ein zufällig in die Blase eingeführter fremder Körper ist.

Ultzmann[1]) theilt die Harnconcretionen nach ihrer Entstehungsweise in zwei Gruppen:

1. Harnsteine, deren Kern aus Sedimentbildnern des saueren Harnes besteht. Primäre Steinbildung.

---

[1]) Ueber Harnsteinbildung. Wiener Klinik. 1875.

2. Harnsteine, welche entweder einen fremden Körper oder aber die Sedimentbildner des alkalischen Harnes als Kern enthalten. Secundäre Steinbildung.

Die Steine der ersten Gruppe verdanken ihren Ursprung sämmtlich der Niere, von wo sie in die Blase oder in die Harnröhre gelangen. Es lässt sich in den meisten Fällen chemisch und auch schon makroskopisch nachweisen, dass der Kern des Blasensteines ursprünglich als Nierenstein in die Blase gelangt war, wo derselbe im Harne gleich einem Krystalle in seiner Mutterlauge zu einem Blasenstein heranwuchs.

Als Steinbildner wirken hierbei: freie Harnsäure, saueres harnsaueres Natron, oxalsauerer Kalk und Cystin.

Die Steine der zweiten Gruppe entstehen vorwiegend in der Blase und haben jedesmal Kerne, deren Ursprung sich auf pathologische Veränderungen der Blase oder auf fremde Körper zurückführen lässt. Als Steinbildner finden wir hier ausschliesslich die unorganischen Sedimentbildner des alkalischen Harnes: phosphorsaueren und kohlensaueren Kalk und phosphorsauere Ammoniakmagnesia.

Während die spontan abgehenden Nierensteine zumeist aus saueren Sedimentbildnern bestehen, bestehen die Nierensteine, die man bei Leichenöffnungen findet, fast durchgehends aus Erdphosphaten, sie sind metamorphosirte Steine, die entweder als Steine oder zum Mindesten als Kerne aus Sedimentbildnern des saueren Harnes bestanden, welche durch langjährige Maceration mit einem alkalischen eiterigen Harne, von diesem ganz oder theilweise gelöst und von Sedimentbildnern des alkalischen Harnes ersetzt wurden. Es dürfen die aus Erdphosphaten bestehenden weissen Nierensteine also nur als metamorphosirte Steine aufgefasst werden.

Die secundäre Steinbildung leiten im neutralen Harne der kohlensauere Kalk und der krystallinische phosphorsauere Kalk, im alkalischen Harne das harnsauere Ammon, die phosphorsauere Ammoniak-Magnesia und der amorphe phosphorsauere Kalk ein. Für die Kenntniss von der Entstehung der Harnsteine ist die Untersuchung des Kernes derselben von Wichtigkeit.

Ultzmann fand in 545 Blasensteinen:

Kerne aus Harnsäure . . .	441
„ „ oxalsauerem Kalk .	31
„ „ Erdphosphaten . .	47
„ „ Cystin	8
Fremde Körper als Kerne . .	18

Es gehören somit entsprechend ihrer Kernbildung 480 Steine der primären und 65 der secundären Steinbildung an.

Nachdem das ausnahmsweise Vorkommen eines alkalisch reagirenden Harnes bei gewissen Individuen als Stoffwechselanomalie durch die Erfahrung unleugbar festgestellt ist, muss man auch zugeben,

dass auch die Sedimente des alkalischen Harnes, namentlich Calcium- und Magnesiumphosphat primär zur Steinbildung Veranlassung geben können (Loebisch). Thatsächlich führt Ultzmann Erdphosphate als Kerne von Blasensteinen an. Dass auch diese Kerne metamorphosirte Steine wären, ist niemals erwiesen worden. Bezüglich der Entstehungsursache der Concremente war Heller der Ansicht, dass ein solches in allen Fällen entstehen kann, wenn irgend ein compactes Partikelchen — Blutcoagulum, ein Haar, Tripperfaden — einen Krystallisationspunkt bietet, auf dem sich die schwerlöslichen Bestandtheile eines Harnes ablagern. Meckel forderte für die Entstehung der Concremente einen sogenannten steinbildenden Catarrh, der Schleim sollte sich mit oxalsauerem Kalk zu einem Conglomerat verbinden, welches die Grundlage des nunmehr anwachsenden Steines bildet. Nach dieser Ansicht wäre der Catarrh das bedingende Moment, während Ultzmann die primäre Steinbildung ausschliesslich von einer abnormen Harnmischung ableitet, die er zumeist als Ausdruck einer abnormen Blutmischung — Diathese — betrachtet. Cantani und Ebstein schliessen an die Auffassung Meckel's an, auch für sie bildet der Schleim, beziehungsweise eine organische Substanz, die nothwendige Vorbedingung der Steinbildung. W. Ebstein zeigt, dass, wenn man kleinere Harnconcremente macerirt, stets eine organische Grundsubstanz, welche genau die Configuration des ursprünglichen Concrementes habe, also die organische Substanz, in welcher eben die Sedimentbildner gleichsam eingelagert waren, zurückbleibt. W. Ebstein und A. Nicolaier erzeugten bei Hunden und Kaninchen Harnconcremente durch Fütterung mit Oxamid; auch diese Concremente bestanden aus einer eiweissartigen Gerüstsubstanz und Oxamid.

Die chemische Untersuchung der Harnsteine und der mit dem Harn ausgeschiedenen Concremente (Harngries) ist von grosser praktischer Bedeutung. Denn dürfte die Möglichkeit, einen schon gebildeten Stein im Körper wieder zur Lösung zu bringen, vielleicht immer ein ungelöstes Problem der Wissenschaft bleiben, so sind wir doch im Stande, nachdem der Stein entfernt ist, im Falle wir dessen Zusammensetzung kennen, durch Einfuhr verschiedener Stoffe einer wiederholten Bildung desselben entgegenzuwirken; auch belehrt uns die chemische Untersuchung der mit dem Harn ausgeschiedenen Partikelchen der Harnsteine zum mindesten über die Consistenz der Oberfläche derselben, deren Kenntniss die Wahl des operativen Verfahrens beeinflusst.

Chemische Prüfung der Harnconcremente.

Die Harnconcremente erscheinen entweder in Form von Harngries oder als Harnsteine. Partikelchen von Harngries soll man nie versäumen, mikroskopisch auf etwaige Krystallformen zu prüfen, da man häufig schon hierdurch über die Bestandtheile des Harngrieses Aufschlüsse erhält.

Vor der chemischen Untersuchung müssen die Concremente von anhängendem Blut, Eiter, Schleim durch Abspülen mit destillirtem Wasser sorgfältig gereinigt werden.

Da die Harnsteine, abgesehen von dem organischen Kern derselben, nur selten aus einem einzigen Sedimentbildner des Harnes bestehen, so verfährt man bei der chemischen Prüfung derselben in der Weise, dass man zunächst den Stein möglichst genau durch das Centrum desselben in zwei Hälften sägt, die mit freiem Auge sichtbaren Schichten einzeln von einander abtrennt und wenn mehrere vorhanden sind, mit jeder derselben die Prüfung nach dem folgenden Gange ausführt.

Man beginnt damit, dass man das durch Verreiben der Stücke erhaltene feine Pulver auf dem Platinblech über einer Spirituslampe glüht, wobei dieselben zunächst auf ihre Verbrennlichkeit geprüft und nach ihrem diesbezüglichen Verhalten in zwei grosse Gruppen getheilt werden:

1. Steine, welche nur aus organischen Bestandtheilen bestehen und beim Verbrennen keinen Rückstand lassen;

2. Steine, welche zum Theil oder hauptsächlich aus unorganischen Bestandtheilen gebildet und daher zum grossen Theil unverbrennlich sind.

Wie schon erwähnt, gehört kein Stein ausschliesslich in eine dieser beiden Gruppen; denn auch die Steine organischer Natur hinterlassen immer einen mehr weniger bedeutenden Rückstand beim Veraschen, während andererseits die aus unorganischen Stoffen bestehenden Steine beim Erhitzen wegen ihres Gehaltes an organischer Substanz sich schwärzen.

I. Concremente, welche keinen oder nur einen sehr geringen Rückstand beim Verbrennen hinterlassen.

Sie können aus Harnsäure, harnsauerem Ammon, Xanthin, Cystin, Proteïnsubstanz, harzartigen Substanzen und aus Indigo bestehen.

Von diesen wird man am häufigsten Harnsäure und harnsaueres Ammon finden. Man prüft daher:

1. Auf Harnsäure mittelst der Murexidprobe, pag. 80.

Da diese Probe für Harnsäure und harnsaueres Ammon gemeinsam ist, so verfährt man zur Trennung und zum Nachweis beider in der Weise, dass man den pulverisirten Stein mit heissem Wasser behandelt, wodurch eine bedeutende Menge harnsaueres Ammon in Lösung geht und nur eine sehr geringe Menge von Harnsäure; beim Erkalten scheidet sich das harnsauere Ammon als Niederschlag aus, man giesst die Flüssigkeit ab und kocht den Rückstand mit Kalilauge; es entwickelt sich hierbei ein Geruch nach Ammoniak, feuchtes Curcumapapier färbt sich in den Dämpfen braun, ein mit Essigsäure befeuchteter Glasstab entwickelt, über die Probe gehalten, Nebel von essigsauerem Ammon. Der Stein enthält demnach auch harnsaueres Ammon.

Fällt die Prüfung auf Ammon negativ aus, so enthält der Stein blos Harnsäure.

Die Steine aus Harnsäure erreichen manchmal eine bedeutende Grösse, sie zeigen eine glatte Oberfläche, gelbliche oder rothbraune Färbung und sind von nicht unbedeutender Härte; viel seltener trifft man Steine aus harnsauerem Ammon, von weissgelblicher Farbe und leicht bröckelnder Beschaffenheit.

Ist die Murexidprobe negativ ausgefallen, dann prüft man:

2. auf Xanthin. Zu diesem Zwecke löst man eine neue Portion des Pulvers mit verdünnter Salpetersäure und verdampft langsam; bleibt ein Rückstand von citronengelber Färbung, welcher bei Zusatz von Ammoniak sich nicht verändert, hingegen nach Zusatz eines Tropfens einer concentrirten Lösung von Aetzkali sich mit rothgelber Farbe löst, dann besteht der Stein aus Xanthin (s. pag. 71).

Die Xanthinsteine sind sehr selten.

Der von Mareet beschriebene Xanthinstein war von bedeutender Härte und zimmetbrauner Farbe, Stromeyer fand einen solchen bei einem Knaben. Ein anderer, den Hoppe-Seyler[1]) beschreibt, war aussen graugrün, innen röthlich gefärbt, regelmässig concentrisch geschichtet, nach der Schichtung leicht brechend und zeigte beim Reiben Wachsglanz; derselbe enthielt trotz der verschiedenen Farbe der Schichten in der äusseren 97, in der inneren über 98% Xanthin neben wenig schleimiger Substanz.

Lebon[2]) fand Xanthin in einem Steine, dessen äussere Schichte von phosphorsauerem Kalk und phosphorsauerer Ammoniakmagnesia gebildet wurde, während die innere Schichte theilweise aus oxalsauerem Kalk, hauptsächlich aber aus Xanthin mit etwas Uraten gemengt, bestand. Um in einem solchen Falle das Xanthin zu isoliren, kocht man das pulverisirte Concrement mit Salzsäure, es bleibt die Harnsäure unlöslich zurück, während die Phosphate, Oxalate und das Xanthin in Lösung gehen. Macht man hierauf mit Ammoniak alkalisch, so werden die mineralischen Bestandtheile gefällt, während Xanthin in Lösung bleibt. Man setzt nun Silbernitrat zum Filtrat und erhält die Xanthinsilberverbindung, welche man in möglichst wenig Salpetersäure löst, wonach man bis zur Gelbfärbung der Lösung erwärmt, filtrirt und schliesslich das Doppelsalz von Xanthinnitrat und Silbernitrat krystallisiren lässt. Durch Behandeln mit ammoniakalischer Silberlösung wird diesen Krystallen die Salpetersäure entzogen, der Rückstand wird in mit Salzsäure angesäuertem Wasser aufgeschwemmt und durch Schwefelwasserstoffgas zerlegt. Aus dem Filtrate krystallisirt beim Verdampfen salzsaueres Xanthin in glänzenden hexagonalen Lamellen.

Die pulverisirte Probe entwickelt schon während der Verbrennung einen eigenthümlichen, theils an Blausäure, theils an schweflige Säure erinnernden stechenden Geruch, sie besteht aus

3. Cystin, welches nicht so selten, als man früher annahm, als Harngries und Harnstein auftritt. Es wird nachgewiesen, indem man das pulverisirte Concrement mit Ammoniaklösung digerirt; das Filtrat hinterlässt beim freiwilligen Verdunsten die unter dem Mikroskop erkennbaren charakteristischen sechsseitigen Krystalle des Cystins (pag. 261).

Die Cystinsteine sind hanfkorn- bis walnussgross, mit meist glatter, seltener scharf warzige Oberfläche, von weissgelblicher Farbe und krystallinischem Bruche.

4. Die aus Proteïnsubstanzen bestehenden Conglomerate sind sehr selten, sie verrathen sich schon bei der Vorprobe durch den Geruch nach verbrennenden Hornsubstanzen, sie sind in Wasser,

---

[1]) Med.-chem. Untersuchung. Heft IV, 584.

[2]) Compt. rend. LXXIII; Maly's Jahresber. I, 183.

Aether und Alkohol unlöslich, löslich in Kalilauge und aus dieser Lösung durch Säuren fällbar, in Essigsäure quellen sie auf und sind in kochender Salpetersäure leicht löslich.

5. Zu den Concrementen zählen auch die sogenannten Urostealithe. Sie sind in frischem Zustande weich, elastisch, verkleinern sich beim Trocknen, wobei sie hart werden. In der Wärme erweichen sie wieder, beim Erhitzen schmelzen sie und entwickeln unter Aufblähen einen sehr starken Geruch, der an den einer erwärmten Mischung von Schellack und Benzoësäure erinnert; in Aether sind sie leicht löslich, Aetzkali löst die Steine in der Wärme und verseift dieselben. Solche Concremente haben Heller, Moore und Vidau beschrieben. — C. Fr. Krukenberg[1]) schildert einen Harnstein, der einen knetbaren Kern aus Paraffin enthielt, welches beim Selbstbougieren mit einem Paraffinstabe abgebrochen und in die Blase geschlüpft war. Krukenberg knüpft an die Mittheilung die Vermuthung, dass die als Urostealithe beschriebenen Concremente Siegellack oder ähnliche Producte sein dürften, die zufällig in die Urethra und Harnblase gelangten.

6. Indigostein ist bis jetzt ein einziger von Ord[2]) beschrieben. Derselbe stammte aus einer durch Sarcom zerstörten und durch Ureterenverschluss veränderten Niere. Der Stein wog 40 Grm., war theilweise von dunkelbrauner Farbe, während der grösste Theil seiner Oberfläche mit einer körnigen und mattglänzenden Lage von schwarzblauer Farbe bedeckt war. Der Strich auf Papier war blauschwarz. — Die pulverisirten Fragmente des Steines entwickelten beim Erhitzen purpurrothe Dämpfe und ein dunkelblaues krystallinisches Sublimat; mit concentrirter Schwefelsäure wurde eine zunächst dunkelbraune, nach einigen Tagen trübblaue Lösung erhalten, welche nach dem Verdünnen mit Wasser und Filtriren rein blau war und im Spectrum eine deutliche Linie in Gelb genau wie Indigo zeigte. Ausserdem enthielt der Stein etwas krystallinischen phosphorsaueren Kalk und spärliche Blutgerinnsel.

II. Concremente, welche beim Verbrennen einen mehr weniger reichlichen Rückstand hinterlassen.

Wie schon oben bemerkt, bestehen die hierhergehörigen Concremente entweder beinahe ausschliesslich aus unorganischen Bestandtheilen oder sie stellen organische Salze der Alkalien oder Erdalkalien dar.

Sie können bestehen aus harnsaueren Salzen — Kalium, Natrium, Calcium und Magnesiumsalze —, aus oxalsauerem Kalk, phosphorsauerem Kalk, kohlensauerem Kalk und phosphorsauerer Ammoniakmagnesia.

Man prüft zunächst nach I, 1. mittelst der Murexidreaction auf die Gegenwart von Harnsäure; ist diese nachgewiesen, dann kann der unverbrennliche Rückstand, welcher bei der Vorprobe erhalten wurde, nur aus Kalium, Natrium, Calcium und Magnesium bestehen, und zwar wird man am häufigsten Natrium, seltener Kalium und noch seltener die Erdalkalien finden. Die Urate dieser Metalle bilden

[1]) Chemische Untersuchungen zur wissenschaftlichen Medicin. 2. Heft.
[2]) Berliner klin. Wochenschr. 1878, 25.

übrigens nur selten den alleinigen Bestandtheil von Harnsteinen, sie sind meist nur in geringer Menge den aus Harnsäure oder aus harnsaurem Ammon bestehenden Concrementen beigemengt. Um in einem solchen Falle die fixe Basis des Urates nachzuweisen, verfährt man folgendermassen:

Man kocht das fein zerriebene Pulver mit destillirtem Wasser und filtrirt heiss. Hierbei gehen die in heissem Wasser leichter löslichen Urate in das Filtrat über; dieses wird abgedampft und der Rückstand geglüht. Kalium und Natrium bleiben als Carbonate zurück, Calcium und Magnesium theils als solche, theils als Oxyde. Die Carbonate der Alkalimetalle sind in Wasser löslich — ihre Lösungen reagiren alkalisch — und hierdurch von den Carbonaten der Erdalkalien zu trennen. Man behandelt daher den Rückstand mit Wasser und prüft das Filtrat auf Kalium und Natrium nach der pag. 161 angegebenen Weise.

Der in Wasser unlösliche Rückstand wird mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure gelöst. Um in dieser Lösung Calcium und Magnesium nachzuweisen, versetzt man dieselbe mit kohlensäurefreiem Ammoniak im Ueberschuss, dann mit oxalsauerem Ammoniak, es wird der Kalk als oxalsauerer Kalk gefällt, während Magnesia in Lösung bleibt; filtrirt man von dem entstandenen Niederschlage ab, dann wird im Filtrate durch Zusatz von phosphorsauerem Natron etwa vorhandene Magnesia als Tripelphosphat gefällt.

Hat die ursprüngliche Probe keine Murexidreaction gezeigt, dann kann das Concrement aus phosphorsauerem Kalk, aus phosphorsauerer Magnesia, phosphorsauerer Ammoniakmagnesia, aus oxalsauerem Kalk oder aus kohlensauerem Kalk und aus kohlensauerer Magnesia bestehen.

Man behandelt die frische Probe mit Essigsäure; wird sie hiervon nicht angegriffen, hingegen von Mineralsäuren ohne Aufbrausen gelöst und löst sich die Probe nach mässigem Glühen in Säuren unter Aufbrausen, dann besteht der Stein aus oxalsauerem Kalk.

Ein solcher Stein schwärzt sich beim Glühen durch Verkohlen der organischen Substanz, wird aber bei weiterer Calcination leicht weiss, ohne zu schmelzen; bei mässigem Glühen bleibt kohlensauerer Kalk zurück, der sich in Säuren unter Aufbrausen löst; bei stärkerem Glühen entsteht Aetzkalk, welcher mit Wasser befeuchtetes Curcumapapier braun färbt.

Die Steine aus kohlensauerem Kalk werden schon bei der Vorprobe an der Löslichkeit in Salzsäure unter gleichzeitigem Aufbrausen erkannt, sie haben eine weissgraue Farbe, seltener eine gelbliche bis bräunliche und sind meist von kreideähnlicher Beschaffenheit. Da sie gewöhnlich eine beträchtliche Menge von organischer Substanz enthalten, schwärzen sie sich beim Glühen; der Glührückstand zeigt dieselben Eigenschaften wie der der stark geglühten Oxalatsteine.

Steine aus kohlensauerem Kalk sind ziemlich selten; doch erscheinen sie im Falle des Vorkommens bei demselben Individuum,

in grösserer Menge. Häufiger tritt der kohlensauere Kalk als untergeordneter Bestandtheil von Oxalat- und Phosphatsteinen auf.

Wenn der Stein weder vor, noch nach der Calcination auf Zusatz von Säuren aufbraust, dann kann derselbe enthalten: phosphorsauere Ammoniakmagnesia, tertiären oder seltener secundären phosphorsaueren Kalk.

Die Steine aus phosphorsauerer Ammoniakmagnesia kommen gewöhnlich begleitet von tertiärem phosphorsauerem Kalk vor; doch sind die Fälle nicht sehr selten, in denen der Stein aus reiner phosphorsauerer Ammoniakmagnesia und dem entsprechenden Krystallwasser ($6H_2O$) besteht und eine deutliche krystallinische Structur zeigt. Diese Steine erreichen eine bedeutende Grösse, sind meist von schmutzig weisser Farbe und beim Vorwiegen von phosphorsauerer Ammoniakmagnesia mehr weich und kreidig, beim Vorwiegen von Calciumphosphat dichter und härter; sie entstehen nur in einem durch Zersetzung alkalisch gewordenen Harn.

Diese Steine schmelzen beim Glühen zu einer weissen, emailähnlichen Masse und reagiren darnach nicht alkalisch; die Lösung des geglühten Pulvers in Salzsäure wird durch Ammoniak gefällt.

Concremente, welche phosphorsauere Ammoniakmagnesia enthalten, verbreiten beim Erhitzen den Geruch nach Ammoniak; dieser wird noch deutlicher, wenn man das Steinpulver mit Kalilauge erwärmt. Um in den hierher gehörigen Steinen Calcium von Magnesium zu trennen, verfährt man in folgender Weise:

Man versetzt die salzsauere Lösung des pulverisirten Steinfragmentes mit Ammoniak bis zur Neutralisation, wobei eine Trübung eintritt, von sich ausscheidenden Erdphosphaten herrührend; diese werden durch Zusatz von einigen Tropfen Essigsäure wieder gelöst. Durch Zusatz von oxalsauerem Ammon wird aus der essigsaueren Lösung Calcium als Calciumoxalat gefällt. Man filtrirt von dem entstandenen Niederschlage und fällt durch Zusatz von Ammoniak im Ueberschusse zu dem Filtrate das in demselben vorhandene Magnesium als Ammoniummagnesiumphosphat.

Steine aus secundärem Calciumphosphat, PO_4CaH, wurden nur selten beobachtet, doch tritt es nach J. Vogel häufig als Harngries auf.

Kurzer Gang zur Analyse der Harnsteine.

Man verbrennt das Steinpulver auf dem Platinblech:

A. Es hinterlässt keinen oder nur einen minimalen Rückstand.

B. Es wird wenig geschwärzt und hinterlässt einen mehr weniger reichlichen Rückstand.

A. Der Stein besteht ganz oder zum grössten Theil aus organischer Substanz.

Man verdampft das Pulver mit Salpetersäure und fügt nach dem Erkalten Ammoniak hinzu.

Es entsteht eine purpurrothe Färbung, die bei Zusatz von Kalilauge in violett übergeht	die ursprüngliche Substanz	entwickelt keinen Geruch	Harnsäure.
	mit Kalilauge behandelt	Geruch nach Ammoniak	Harnsaueres Ammon.

Es entsteht keine Färbung des Rückstandes, doch wird er nach Zusatz von Kalilauge, gelbroth	Xanthin.
Der Rückstand wird weder durch Kalilauge, noch durch Ammoniak gefärbt; die ursprüngliche Probe ist löslich in Ammoniak; die Lösung hinterlässt beim Verdunsten sechsseitige Krystalle	Cystin.
Es entwickelt sich beim Glühen der Geruch nach verbrauntem Horn; die Probe ist löslich in Kalilauge und aus der Lösung durch Salpetersäure im Ueberschuss fällbar	Proteïnsubstanzen.
Die Probe erweicht in der Wärme, schmilzt beim Erhitzen unter Entwicklung eines aromatischen Geruches, das Pulver ist in Aether löslich	Urostealith.
Das Steinpulver entwickelt beim Erhitzen purpurrothe Dämpfe und ein dunkelblaues, krystallinisches Sublimat; in rauchender Schwefelsäure mit blauer Farbe löslich	Indigo.

B. I. Die Probe zeigt mit Salpetersäure und Ammoniak behandelt die Murexidreaction: Urate.

Der Rückstand mit Wasser behandelt:

löst sich; die Lösung reagirt alkalisch	Mit einem Tropfen Säure neutralisirt und mit Platinchlorid versetzt, erhält man einen gelben Niederschlag	Kalium.
	Die farblose Flamme des Gasbrenners wird gelb gefärbt	Natrium.
löst sich kaum; die etwaige Lösung ist wenig alkalisch; wird durch Essigsäure gelöst	Es entsteht nach Zusatz von oxalsauerem Ammon ein weisser krystallinischer Niederschlag	Calcium.
	Es entsteht durch Ammoniumoxalat kein Niederschlag; jedoch nach Zusatz von Ammoniumchlorid, Natriumphosphat und Ammoniak ein krystallinischer Niederschlag von Ammoniummagnesiumphosphat	Magnesium.

II. Die ursprüngliche Probe zeigt die Murexidreaction nicht.

Man behandelt das ursprüngliche Steinpulver mit Salzsäure:

Es löst sich unter Aufbrausen	Kohlensauerer Kalk (Bestätigung durch die Reactionen, pag. 322).
	Kohlensauere Magnesia (Bestätigung durch die Reactionen, pag. 322).

Es löst sich ohne Aufbrausen; man glüht die ursprüngliche Probe und prüft darauf von Neuem mit Salzsäure	Es erfolgt Lösung unter Aufbrausen . .			Oxalsauerer Kalk.
	Es erfolgt kein Aufbrausen, man glüht im Tiegel	Die Probe schmilzt. Der ursprüngliche Stein mit Kalilauge behandelt	entwickelt Ammoniak	Phosphorsauere Ammoniakmagnesia.
			entwickelt kein Ammoniak	Secundäres Calciumphosphat, PO_4CaH.
		die Probe schmilzt beim Glühen nicht u. besteht aus		Tertiärem Calciumphosphat, $(PO_4)_2Ca_3$.

Anhang.

Kurze Charakteristik der wichtigsten Thierharne.

Der Einfluss, den die Nahrung auf die Zusammensetzung des Harnes ausübt, zeigt sich auch darin, dass die Verschiedenheiten der Harne bei den Säugethieren durch die „diätetische Kategorie", welcher dieselben angehören, bedingt sind.

Als Typus des Harnes der Omnivoren schildern wir den Harn des Schweines. Das specifische Gewicht des Schweineharnes bei Ernährung mit gemischtem Futter beträgt 1015—1018 bei einer täglichen Harnmenge von 4—5 Kgrm. Es beträgt die Trockensubstanz 2·31—2·72%, Gesammtstickstoff 0·43—0·60%, Ammoniak 0·023 bis 0·024%, Asche 1·17—1·20%. Derselbe ist vollkommen klar, fast geruchlos, alkalisch, trübt sich aber häufig gleich nachdem er abgesetzt wurde. Während ältere Beobachter in demselben weder Harnsäure, noch Hippursäure finden konnten, ist das Vorkommen derselben in Spuren nunmehr von G. Salomon, Meissl, Strohmer und Lorenz im Schweineharn erwiesen. Ueberdies enthält er Xanthin, Guanin (von Pecile gefunden), Kreatinin und eine in Aether lösliche Säure, welche Salkowski für Bernsteinsäure hält. Im 100 Gewichtstheilen Gesammtasche waren in einem Versuche von Heiden enthalten Kali 59·58%, Natron 0·359%, Kalk 0·35%, Magnesia 1·7%, Eisenoxyd 0·27%, Kohlensäure 10·97%, Kieselsäure 0·09%, Schwefelsäure 9·30%, Phosphorsäure 11·42%, Chlor 5·9%.

Der Harn der Carnivoren (Hundearten, Katzenarten, Bären) ist frisch gelassen klar, sehr lichtgelb, von unangenehmem Geruch, widerlichem, bitterem Geschmack und sauerer Reaction, er wird aber sehr bald alkalisch; Harnstoff ist in grosser Menge darin enthalten, aber wenig Harnsäure.

1. Der Hundeharn wechselt je nach dem Futter des Hundes bedeutend in seiner Zusammensetzung und in seinen allgemeinen Eigenschaften. Das specifische Gewicht des Harnes eines 30 Kgrm. schweren Hundes sank (Beobachtungen von Bischoff und Voit) bei Brotnahrung auf 1029 bei einer Harnmenge von 899 Ccm., und betrug bei gemischter Kost 1049 mit einer Harnmenge von 366 Ccm. Der Hundeharn ist klar, von sauerer Reaction, mehr oder weniger intensiv gelb gefärbt, im Hungerzustand mehr rothgelb, er riecht eigenthümlich knoblauchartig, besonders wenn er mit Kalk oder Barytwasser versetzt wird. Bei der Destillation geht der Geruch in das ammoniakalische Destillat mit über. Er enthält sämmtliche als normale Bestandtheile des Menschenharnes bekannten Stoffe, überdies als eigenthümliche organische Säuren die Kynurensäure und die Urocaninsäure, ferner als Säure unorganischer Natur die im menschlichen Harn nur äusserst selten vorkommende unterschweflige Säure. Auffallend ist der hohe Harnstoffgehalt des Hundeharns, bis zu 10% und über 100 Grm. den Tag, entsprechend den grossen Mengen an Eiweissstoffen, die der Hund verträgt, ferner der geringe Gehalt an anorganischen Salzen.

Kynurensäure ist nicht bei allen Hunden aufzufinden. Jene Hunde, in deren Harn Kynurensäure gefunden wurde, scheiden dieselbe bei jeder Ernährungsweise, auch im Hungerzustande, aus. Eckhardt, Meissner u. A. haben die Kynurensäure in Begleitung von Harnsäure, bei anderen Versuchshunden nur Harnsäure allein aufgefunden.

Die Kynurensäure, $C_{10}H_7NO_3 + H_2O$, ist eine Oxychinolincarbonsäure, $C_9H_6O.COOH$; beim Erhitzen über ihrem Schmelzpunkt zerfällt sie in Kohlensäure und Kynurin, ein Oxychinolin. Sie krystallisirt aus Wasser in Nadeln oder Prismen mit 1 Molekül Krystallwasser, welches erst bei 145° C. vollkommen entweicht. Die wasserfreie Säure schmilzt bei 258° C. Sie ist fast unlöslich in kaltem Wasser, löslich in 1100 Th. kochendem Wasser, fast unlöslich in kalten verdünnten Säuren, löslich in concentrirten Säuren; wenig in kaltem, reichlicher in heissem Alkohol, in geringer Menge auch in Aether löslich. Sie löst sich ferner leicht in verdünntem Ammoniak. Die Kynurensäure wird aus dem Harn zum grössten Theil abgeschieden, wenn man ihn mit Salzsäure ansäuert und 1—2 Tage an einem kühlen Ort stehen lässt. Dabei fällt sie zugleich mit der etwa vorhandenen Harnsäure, durch Extraction des Niederschlages mit verdünntem Ammoniak wird sie von dieser getrennt und aus dem Filtrate durch Salzsäure wieder abgeschieden. Zur Reindarstellung der Säure dient das in kaltem Wasser schwer, in heissem leicht lösliche Barytsalz.

2. Der Katzenharn ist eingehender bisher nicht untersucht. Schmiedeberg und G. Meissner fanden darin neben den gewöhnlichen Harnbestandtheilen unterschweflige Säure, Schmiedeberg auch einen in kleinen Mengen durch Säuren fällbaren Eiweisskörper und G. Meissner bei reiner Fleischnahrung neben Harnsäure auch Allantoin.

Der Harn der Herbivoren enthält im Wesentlichen dieselben Bestandtheile wie der des Menschen, jedoch in anderen Mengenverhältnissen. Das Vorkommen von Harnsäure im Harne der Herbivoren ist von Fr. Mittelbach[1]) nachgewiesen. Der Herbivorenharn hat meist alkalische, selten neutrale Reaction, doch ist er bei eiweissreichem Futter, demnach auch bei saugenden Kälbern von sauerer Reaction. Bei alkalischer Reaction des Harnes wird derselbe zumeist trüb entleert. Das Sediment besteht vorzugsweise aus kohlensauerem, oxalsauerem und phosphorsauerem Kalk. Die Farbe des Harns ist bei kleinen Pflanzenfressern, wie z. B. bei Kaninchen, hellgelb, bei grösseren, bei Pferden und Rindern, ein mehr weniger dunkles Braungelb. Beim Stehen an der Luft dunkeln diese Harne noch nach. Dieses Nachdunkeln wird durch Oxydation des Phenols und Kresols, ferner der mehratomigen Phenole der aromatischen Reihe (Brenzkatechin, Hydrochinon), sowie der aromatischen Oxysäuren, auch der Huminsubstanzen, welche in Folge der Pflanzennahrung im Harne der Herbivoren besonders reichlich sind, bedingt.

1. Der Pferdeharn ist bei ausschliesslicher Fütterung mit Stroh und Heu stets alkalisch, während bei Haferfütterung der in geringer Menge abgesonderte Harn trübe und sauer entleert wird. In beiden Fällen kann der Harn durch die reichlich ausgeschiedene Schleimmenge fadenziehend erscheinen. Als Typus des Normalharns des Pferdes theilen wir eine von E. Salkowski[2]) ausgeführte Analyse mit. Das

---

[1]) Zeitschr. f. phys. Chemie. XII, 463.
[2]) Zeitschr. f. phys. Chemie. IX, pag. 241.

Pferd war pro Tag mit 2 Kgrm. Hafer, 2 Krgm. Heu, 1 Kgrm. Weizenkleie und einer nicht genau bestimmten Menge Häckselstroh gefüttert worden. Die tägliche Harnmenge betrug 2·055 Liter bei einem specifischen Gewichte von 1046. Die Reaction war neutral; beim Stehen bildete sich ein ziemlich hohes, aber sehr lockeres Sediment, in welchem die mikroskopische Untersuchung Epithelzellen und Krystalle von oxalsaurem Kalk neben kurzen breiten Stäbchen fand, welche sich leicht in H Cl lösten.

Die Analyse ergab folgendes Resultat:

	In 100 Ccm. Harn	Im 24stündigen Harnquantum	
	Gramm		
Trockenrückstand	12·08	248·244	
Wasser	87·92	1.806·756	
Organische Substanzen	9·638	198·061	
Unorganische Substanzen	2·442	50·183	
Organische:			
Gesammtstickstoffe	3·092	65·34	
Ammoniak	0·0176	0·357	
Harnsäure	Spuren		
Hippursäure (incl. Phenacetursäure)	0·579	15·597	
Phenol	0·119	2·445	
Unorganische:			
Präformirte und Aetherschwefelsäure (SO_3)	0·472	10·299	13·464
Schwefelsäure aus schwefelhaltiger organischer Substanz	0·154	3·165	
Schwefel als Schwefelsäure	0·1892	4·068	5·336
Schwefel in neutraler Form	0·0617	1·268	
Phosphorsäure (P_2O_5)	0·0107	0·2191	
Kalk (CaO)	0·278	5·713	
Chlornatrium (NaCl)	1·32	27·126	

Auffallend sind der geringe Gehalt des Harns an Phosphorsäure, sowie die stark reducirenden Eigenschaften desselben. Das reichlich vorhandene Calcium muss zum Theil an Schwefelsäure gebunden darin angenommen werden. Die Phenacetursäure (E. Salkowski) kommt im Allgemeinen nur zu 0·5—0·8 Grm. pro 1000 im Harn vor. Fred Smith[1]) fand im Harne ruhender Pferde meist nur Benzoësäure und in dem arbeitender, Hippursäure.

2. Rindsharn. Auffallend ist hier die Abhängigkeit der Harnmenge nicht allein von der Wasserzufuhr, sondern auch vom Stickstoffgehalt des Futters. Nach Henneberg steigt die bei eiweissarmen Futter 9·7—12·6 Kgrm. betragende Harnmenge nach Verabfolgung eines eiweissreichen Futters (1·3 Kgrm. gegen 0·39 Kgrm. N-haltige Nährstoffe in der Tagesration vorher) für einige Tage auf

[1]) Die Chemie des Pferdeharns. Proc. royal soc. XLVI. — Maly's Jahresb. f. Thierchemie. XX, 190.

eine Höhe von 16·3—16·8 Kgrm., hinter welcher sie im weiteren Verlaufe der Verabfolgung desselben N-reichen Futters um 1—3·5 Kgrm. zurückbleibt. Eine von C. Voit beobachtete Milchkuh entleerte im Durchschnitte 21·79 Liter Harn und J. Munk schätzt die tägliche Harnmenge je dreier von ihm zu Harnuntersuchungen benützten Milchkühe auf 25·1 Liter.

Der Harn der Vögel enthält im Wesentlichen freie Harnsäure, zum Theil auch harnsauere Salze. Bei fleischfressenden Vögeln ist auch Harnstoff nachweisbar, ausserdem Kreatinin, beide Stoffe in geringer Menge auch bei Körnerfressern.

Der Harn der Schlangen besteht im Wesentlichen aus Harnsäure und saueren harnsaueren Salzen, etwas Harnstoff und wenig Calciumphosphat, ebenso der Harn der Saurier und des Alligators, bei letzterem wurde auch Harnstoff nachgewiesen.

Der Harn der Frösche enthält Harnstoff, Chlornatrium und Calciumphosphat. Im Harne der Schildkröten wurden Harnstoff, Hippursäure, Harnsäure, Chloride, Sulphate und wenig Phosphate gefunden.

Der Harn der Schmetterlinge und Raupen enthält vorzugsweise Harnsäure, der Harn der Spinnen Guanin.

Berichtigungen.

Seite	20,	Zeile	10	von	oben	ist	statt	Färbung	zu	lesen	Trübung.
„	27,	„	3	„	unten	„	„	dieselbe	„	„	dieselben.
„	97,	„	22	„	„	„	„	sie	„	„	sich.



Sachregister.

Druck von Gottlieb Gistel & Comp. in Wien, I., Augustinerstrasse 12.

